

EP04/08517

EP04/08517

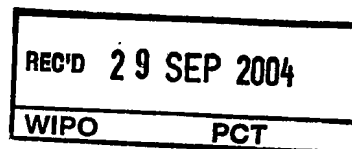


MINISTERIO  
DE INDUSTRIA, TURISMO  
Y COMERCIO



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

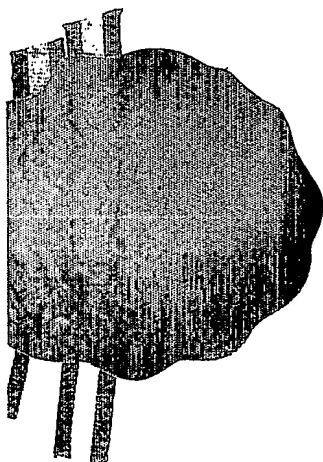
**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



## CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301813, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 30 de Julio de 2003.

Madrid, 28 de Julio de 2004



El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

MIGUEL HIDALGO LLAMAS

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

NUMERO DE SOLICITUD

P200301913

1) MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICION A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACION SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACION:

MADRID

CODIGO

28

5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACION SOCIAL

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CODIGO PAIS

ES

DNI/CIF

A-08037236

CNAE

PYME

4

6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Avda. Mare de Deu de Montserrat, 22A

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CODIGO POSTAL 08041

CODIGO PAIS ES

CODIGO PAIS ES

7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CODIGO

TORRENS JOVER

VAS PRIO

DORDAL ZUERAS

ANTONI

JOSEP

ALBERTO

ESPAÑOLA

ESPAÑOLA

ESPAÑOLA

PAIS

ES

ES

ES

8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO:

☒ INVEN. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESION

10) TITULO DE LA INVENCION:

COMPUESTOS PIPERIDINICOS 1,4-DISUSTITUIDOS, SU PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAIS DE ORIGEN

CODIGO

PAIS

NUMERO

FECHA

14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCION POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CODIGO) (RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

A. ANGEL DAVILA BAZ 544/4 c/Goya No. 11, 28001 MADRID

16) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCION Nº DE PAGINAS: 59

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 45

☐ DIBUJOS. Nº DE PAGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PAGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACION

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCION

☒ OTROS: DOC.DECLARACION

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

A. DAVILA BAZ 544/4

Nº Col. 580

(VER COMUNICACION)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACION SOBRE LA TASA DE CONCESION:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

.MO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oeppm.es



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

NÚMERO DE SOLICITUD

FECHA DE PRESENTACIÓN

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

5) SOLICITANTES:

APELLIDOS O  
DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO  
PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYM

1) INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

SAS ESCASANY

MARIA ANGELES

ESPAÑOLA

2) EXPOSICIONES OFICIALES:

LUGAR

FECHA

3) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO  
PAÍS

NÚMERO

FECHA



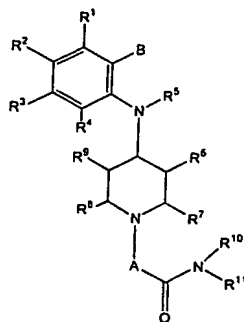
## RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

**COMPUESTOS PIPERIDINICOS 1,4-DISUSTITUIDOS, SU PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.**

La presente invención se refiere a compuestos piperídínicos 1,4-disustituídos de fórmula general (1), a los métodos para su preparación, a los medicamentos que continene estos compuestos, así como a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de humanos o animales.

GRÁFICO



(1)



12

# SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

21

NÚMERO DE SOLICITUD

P 200301813

31

NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32

FECHA

33

PAÍS

22

FECHA DE PRESENTACIÓN

62

PATENTE DE LA QUE ES  
DIVISORIA

71

SOLICITANTE (S)

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

DOMICILIO Avda. Mare de Deu de Montserrat 221, 08041  
BARCELONA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

72

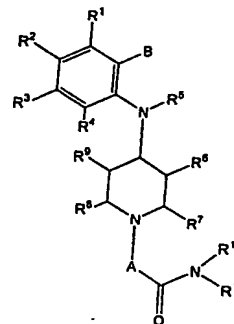
INVENTOR (ES)

D. ANTONIO TORRENS JOVER., D. JOSEP MAS PRIÓ., D. ALBERTO DORDAL ZUERAS., D<sup>a</sup> MARIA ANGELES FISAS  
ESCASANY.

51

Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)



(1)

54

TÍTULO DE LA INVENCION

COMPUESTOS PIPERIDINICOS 1,4-DISUSTITUIDOS, SU PREPARACION  
Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

57

RESUMEN

COMPUESTOS PIPERIDINICOS 1,4-DISUSTITUIDOS, SU PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

La presente invención se refiere a compuestos piperídnicos 1,4-disustituídos de fórmula general (1), a los métodos para su preparación, a los medicamentos que continene estos compuestos, así como a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de humanos o animales.

## Compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos, su preparación y uso como medicamentos

La presente invención se refiere a compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de fórmula general (I), a los métodos para su preparación, a los medicamentos que contienen estos compuestos, así como a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de humanos o animales.

El neuropéptido Y (NPY), aislado por primera vez en extractos de cerebro porcino (Tatemoto et. al. *Nature* **1982**, 296, 659), es un péptido de 36 aminoácidos perteneciente a la familia de los polipéptidos pancreáticos, y es uno de los péptidos más abundantes en el cerebro y en el sistema nervioso central. Además, el NPY se encuentra distribuido también en varias partes del sistema nervioso periférico.

Diversos estudios sugieren que el NPY juega un papel importante en la regulación de la ingestión de alimentos y particularmente en disfunciones alimentarias incluyendo, por ejemplo, obesidad, anorexia y bulimia.

Concretamente, el NPY es un poderoso estimulante de la ingestión de alimentos. Así, cuando se inyecta directamente al SNC de ratones saciados provoca en estos un aumento significativo del apetito (Clark J. T. et. al. *Endocrinology* **1984**, 115, 427; Levine A. S. et. al. *Peptides* **1984**, 5, 1025; Stanley B. G. et. al. *Life Sci.* **1984**, 35, 2635; Stanley B. G. et. al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1985**, 82, 3940). Por otra parte, el NPY puede jugar un papel en la regulación de las funciones cognitivas, como por ejemplo la memoria, (Flood J. F. et. al. *Brain Res.* **1987**, 421, 280; Redrobe J. P. et. al. *Brain Res.* **1999**, 848, 153) y ser activo en procesos de ansiedad (Heilig M. et. al. *Reg. Peptides* **1992**, 41, 61) y depresión (Heilig M. et. al. *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, 147, 465).

Por otro lado, el NPY se encuentra también distribuido en el sistema periférico. Algunos estudios indican que puede estar implicado, entre otros, en procesos de hipertensión (Michel M. C. et. al. *J. Hypertens.* **1995**, *13*, 385), y analgesia (Gehlert D. R. *Life Sci.* **1994**, *55*, 551).

5

10

Las proteínas endógenas que constituyen los receptores que se ligan al NPY han sido ampliamente estudiadas. Varias han sido clonadas y expresadas. En la actualidad, son reconocidos seis diferentes subtipos de receptores, denominados Y1 a Y6, (Hisplkind P A. et. al. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1996**, *31*, 1; Grundemar L. et. al. *TIPS Reviews*, *15*, 153,1994). Cada subtipo de receptor del NPY está generalmente asociado a una actividad biológica diferente. Así por ejemplo, el receptor Y2 se encuentra implicado en la inducción de convulsiones en ratas (Dumont Y. et. al. *Brit. J. Pharmacol.* **2000**, *129*, 1075).

15

20

25

El receptor que ha sido identificado más recientemente es el Y5 (Hu et. al. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 26315). Existen evidencias de que el receptor Y5 presenta un perfil farmacológico relacionado con la ingestión alimenticia que es único si se compara con los otros subtipos de receptores. El hecho de que el péptido [D-Trp<sup>32</sup>]NPY, un agonista selectivo del receptor Y5, que no presenta afinidad por el receptor Y1, estimule la ingestión de alimentos en ratas (Gerald C. et. al. *Nature*, **1996**, *382*, 168), favorece la hipótesis que relaciona al receptor Y5 con el consumo exagerado de alimentos. Consecuentemente, los compuestos que tengan afinidad por el receptor Y5 deben ser eficaces inhibiendo la ingestión de alimentos y muy útiles en el control de enfermedades como la obesidad u otros trastornos alimentarios como anorexia, bulimia, caquexia o diabetes de tipo II. Además, se ha sugerido que dichos compuestos son útiles para controlar enfermedades como artritis o epilepsia.

30

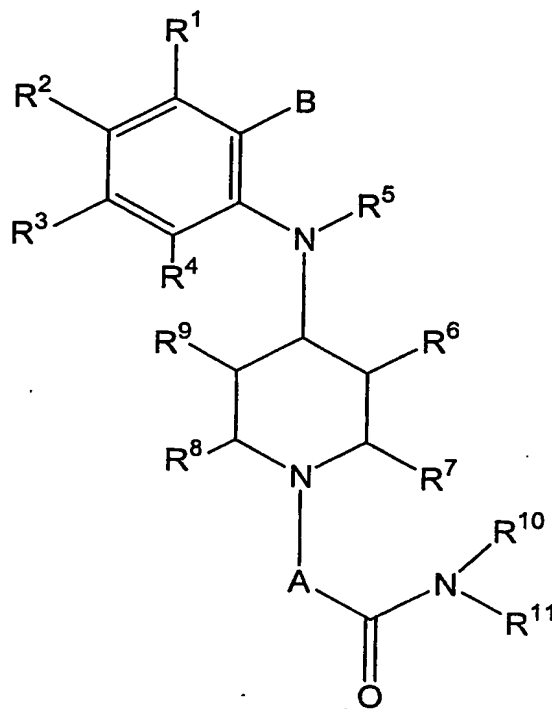
Se han descrito diversos antagonistas no peptídicos del receptor NPY5. Así, se han preparado derivados de 2-aminoquinazolinás [PCT Int. Appl. WO 9720823, 1997 (Novartis AG)], sulfonamidas [PCT Int. Appl. WO 9719682, 1997 (Synaptic Pharmaceutical Corp.)], pirazoles [PCT Int. Appl. WO 9824768, 1998

(Banyu Pharmaceutical Co., Ltd)], aminopiridinas [PCT Int. Appl. WO 9840356, 1998 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd)], N-aralquil-2-tetralinaminas [PCT Int. Appl. WO 0020376, 2000 (Ortho McNeil Pharmaceutical Inc.)], diversas amidas [PCT Int. Appl. WO 9835957, 1998 (Bayer Corp.)], derivados de piridina y pirimidina [PCT Int. Appl. WO 9940091, 1999 (Amgen Inc.)], carbazoles [PCT Int. Appl. WO 0107409, 2001 (Astra Zeneca AB.)], espiroisoquinolinonas [PCT Int. Appl. WO 0113917, 2001 (Bristol-Myers Squibb Co.)].

Así pues, fue objetivo de la presente invención proporcionar compuestos nuevos que fueran particularmente adecuados como principios activos de medicamentos, preferiblemente en medicamentos para la regulación de los receptores del neuropéptido Y, más preferiblemente del receptor del neuropéptido Y5 (NPY5), para la mejora de la cognición, para la regulación de la ingestión alimenticia, preferiblemente para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos alimentarios, como obesidad, anorexia, caquexia, bulimia o diabetes de tipo II (no insulino dependiente), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico, trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, depresión, trastornos cognitivos, preferiblemente trastornos de la memoria, enfermedades cardiovasculares, dolor, epilepsia, artritis, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunológicas y otros trastornos mediados por NPY5 en humanos y animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente en humanos.



Dicho objeto se cumplió proporcionando compuestos piperidínicos 1,4 disustituídos de fórmula general (I),



(I)

en la cual

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos

monosustituido, un grupo nitro, ciano,  $-OR^{12}$ ,  $-O-(C=O)R^{13}$ ,  $-(C=O)-OR^{13}$ ,  $-SR^{14}$ ,  $-SOR^{14}$ ,  $-SO_2R^{14}$ ,  $-NH-SO_2R^{14}$ ,  $-SO_2NH_2$  y  $-NR^{15}R^{16}$ ,

5  $R^5$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

10  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un grupo ciano y un grupo  $-COOR^{17}$ ,

15 A representa un miembro puente  $-CHR^{18}-$  o  $-CHR^{18}-CH_2-$ ,

20 B representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, un grupo  $COOR^{19}$ , un grupo  $-(C=O)R^{20}$  o un grupo  $-CH_2OR^{23}$ ,

25  $R^{10}$  representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

30

$R^{11}$  representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente

conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos

opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo

5 opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o bien

10  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

15  $R^{12}$  representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos

20 opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con

25 un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

$R^{13}$  representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos

30

opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo  
opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo  
alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con  
un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos  
monosustituido,

$R^{14}$  representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o  
insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente  
conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede  
enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o  
puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos  
opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo  
opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo  
alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con  
un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos  
monosustituido,

$R^{15}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente seleccionados del grupo  
consistente en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos  
monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical  
cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,  
opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo,  
que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos  
monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o  
policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o  
heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un  
grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede  
condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al  
menos monosustituido,

o bien  $R^{15}$  y  $R^{16}$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que puede ser al menos monosustituido y/o contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo,

5

$R^{17}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

10

15

$R^{18}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

20

25

$R^{19}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

30

$R^{20}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o

un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo  $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ ,

5  $\text{R}^{21}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al  
10 menos monosustituido,

$\text{R}^{22}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o  
15 un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

$\text{R}^{23}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede comprender al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o un grupo  
20  $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$ ,

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al  
25 menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes.

Según la presente invención, un sistema de anillos mono o policíclico significa un sistema de anillos hidrocarbonados mono o policíclico que puede ser saturado, insaturado o aromático. Si el sistema de anillos es policíclico, cada uno de sus diferentes anillos puede mostrar un grado distinto de saturación, es decir, puede ser saturado, insaturado o aromático. Opcionalmente, cada uno de los anillos del sistema de anillos mono o policíclicos puede contener uno o más heteroátomos como miembros del anillo, que pueden ser idénticos o diferentes y que pueden preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O, S y P, y más preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O y S.

Preferiblemente, el sistema de anillos policíclico puede incluir dos anillos condensados. Los anillos del sistema de anillos mono o policíclicos tienen preferentemente 5 o 6 miembros.

Si uno o más de los residuos  $R^1$ - $R^{23}$  y B representa un radical alifático, que es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, halógeno,  $C_{1-4}$ -alcoxi lineal o ramificado, perfluoroalcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, perfluoroalquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, nitro,  $-SO_2NH_2$ ,  $-CO-C_{1-4}$ -alquilo,  $-SO-C_{1-4}$ -alquilo,  $-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo,  $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo, donde el alquilo  $C_{1-4}$  puede en ser en cada caso lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido, y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado preferentemente del grupo consistente en hidroxil, F, Cl, Br, metoxi, etoxi,  $CF_3$  y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente, es en sí mismo al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferentemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos  $R^1$ - $R^{22}$  y B representa un radical cicloalifático que, a menos que se defina de otra forma, es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede preferentemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxil, halógeno,  $C_{1-4}$ -alquilo lineal o ramificado, alcoxi

C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, fenoxi, benzoilo, ciclohexilo, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> donde R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH y fenilo, carboxi, amido, ciano, nitro, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CO-C<sub>1-4</sub>-alquilo, -CO-OC<sub>1-4</sub>-alquilo, -SO-C<sub>1-4</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alquilo, donde el alquilo C<sub>1-4</sub> puede en cada caso ser un lineal o ramificado, fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más preferentemente de un grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi, benzoilo, fenoxi, ciclohexilo, -CF<sub>3</sub>, -CO-CH<sub>3</sub>, -CO-OCH<sub>3</sub>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> donde R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH y fenilo, y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente es en sí mismo, al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> y R<sup>10</sup>-R<sup>18</sup> comprende un grupo alquileno que, a menos que se defina de otra forma, es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede preferentemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CO-C<sub>1-4</sub>-alquilo, -SO-C<sub>1-4</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alquilo, -NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alquilo, donde el alquilo C<sub>1-4</sub> puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más preferentemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metoxi, etoxi, CF<sub>3</sub> y fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente es en sí mismo, al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.



Si uno o más de los residuos  $R^1$ - $R^4$  y  $R^{10}$ - $R^{22}$  comprende un sistema de anillos mono o policíclicos que, a menos que se defina de otra forma, es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede

preferentemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno,

alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, perfluoroalcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, perfluoroalquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, ceto, nitro,  $-SO_2NH_2$ ,  $-CO-C_{1-4}$ -alquilo,  $-SO-C_{1-4}$ -alquilo,  $-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo,  $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo, donde el alquilo  $C_{1-4}$  puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y furanilo,

tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más preferentemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi,  $CF_3$ , ceto, ciano y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente es en sí mismo al menos

monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferentemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos  $R^1$ - $R^4$  y  $R^{10}$ - $R^{22}$  representa o comprende un radical arilo que, a menos que se defina de otra forma, es sustituido por uno o más

sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede preferentemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, perfluoroalcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, fenoxi no sustituido o al menos monosustituido, benzoilo no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, perfluoroalquilo  $C_{1-4}$  lineal o

ramificado,  $NR^A R^B$  donde  $R^A$  y  $R^B$  son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado,  $-CH_2-CH_2-OH$  y fenilo, carboxi, amido, ciano,  $-CH(OH)(fenilo)$ , nitro,  $-SO_2NH_2$ ,  $-CO-C_{1-4}$ -alquilo,  $-CO-OC_{1-4}$ -alquilo,  $-SO-C_{1-4}$ -alquilo,  $-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo,  $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo, donde el alquilo  $C_{1-4}$  puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más

preferentemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, ciano, -

CH(OH)(fenilo), metoxi, etoxi, benzoilo no sustituido o al menos monosustituido, fenoxi no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$  donde  $\text{R}^{\text{A}}$  y  $\text{R}^{\text{B}}$  son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  OH y fenilo, y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de estos sustituyentes es en sí al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si uno o más de los residuos  $\text{R}^1-\text{R}^4$  y  $\text{R}^{10}-\text{R}^{22}$  representa o comprende un radical heteroarilo que, a menos que se defina de otra forma, es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede preferentemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, perfluoroalcoxi  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, fenoxi no sustituido o al menos monosustituido, benzoilo no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, perfluoroalquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado,  $\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$  donde  $\text{R}^{\text{A}}$  y  $\text{R}^{\text{B}}$  son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$  y fenilo, carboxi, amido, ciano, nitro,  $-\text{CH}(\text{OH})(\text{fenil})$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}-\text{alquilo}$ ,  $-\text{CO}-\text{OC}_{1-4}-\text{alquilo}$ ,  $-\text{SO}-\text{C}_{1-4}-\text{alquilo}$ ,  $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}-\text{alquilo}$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}-\text{alquilo}$ , donde el alquilo  $\text{C}_{1-4}$  puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más preferentemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, ciano, metoxi, etoxi, benzoilo no sustituido o al menos monosustituido, fenoxi no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}(\text{OH})(\text{fenilo})$ ,  $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$  donde  $\text{R}^{\text{A}}$  y  $\text{R}^{\text{B}}$  son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$  y fenilo, y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente, es en sí mismo al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si  $R^{10}$  y  $R^{11}$  y/o  $R^{15}$  y  $R^{16}$  forman un anillo heterocíclico que, a menos que se defina de otra forma, es sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, alcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, perfluoroalcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, perfluoroalquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, nitro,  $-SO_2NH_2$ ,  $-CO-C_{1-4}$ -alquilo,  $-SO-C_{1-4}$ -alquilo,  $-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo,  $-NH-SO_2-C_{1-4}$ -alquilo, donde el alquilo  $C_{1-4}$  puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionado más preferentemente del grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, metoxi, etoxi, metilo,  $CF_3$  y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente es en sí mismo, al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en F, Cl, metilo y metoxi.

Si  $R^{10}$  y  $R^{11}$  y/o  $R^{15}$  y  $R^{16}$  forman un anillo heterocíclico que, a menos que se defina de otra forma, contiene uno o más heteroátomos adicionales como miembros del anillo, cada uno de estos heteroátomos puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O y S, y más preferiblemente del grupo consistente en N y O.

Si uno o más de los residuos  $R^1$ - $R^{22}$  y B representa un radical cicloalifático que, a menos que se defina de otra forma, contiene uno o más heteroátomos como miembros del anillo, cada uno de estos heteroátomos puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O, S y P, y más preferiblemente del grupo consistente en N, O y S.

Si uno o más de los residuos  $R^1$ - $R^4$  y  $R^{10}$ - $R^{22}$  representa o comprende un radical heteroarilo que, a menos que se defina de otra forma, contiene uno o más heteroátomos adicionales como miembros del anillo, cada uno de estos heteroátomos puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O, S y P, y más preferiblemente del grupo consistente en N, O y S.

Si  $R^{23}$  representa un radical alifático, que comprenda al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, cada uno de estos heteroátomos puede ser preferentemente O o S, más preferentemente O.

- 5 Compuestos preferidos de la fórmula general (I) son aquellos en los cuales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en H, F, Cl, Br, un radical alifático  $C_{1-6}$ , saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo
- 10 al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_1-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros
- 15 opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un grupo nitro, ciano,  $-OR^{12}$ ,  $-O(C=O)R^{13}$ ,  $-(C=O)-OR^{13}$ ,  $-SR^{14}$ ,  $-SOR^{14}$ ,  $-SO_2R^{14}$ ,  $-NH-SO_2R^{14}$ ,  $-SO_2NH_2$  y  $-NR^{15}R^{16}$ ,
- 20  $R^5$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un radical cicloalifático  $C_{3-8}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado,
- 25  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_{3-8}$ , opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un grupo ciano y un grupo  $-COOR^{17}$ ,
- 30 A representa un miembro puente  $-CHR^{18}-$  o  $-CHR^{18}-CH_2-$ ,

B representa un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_{3-8}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, un grupo  $COOR^{19}$ , un grupo  $COR^{20}$  o un grupo  $-CH_2OR^{23}$ ,

5

$R^{10}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

10

15

$R^{11}$  representa un radical alifático  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_1-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o bien

20

25

$R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo de 5 o 6 miembros heterocíclico saturado, insaturado o aromático, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

30

$R^{12}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_1-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

$R^{13}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_1-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

$R^{14}$  representa un radical alifático  $C_{1-6}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_1-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos

monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

5  $R^{15}$  y  $R^{16}$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo  
consistente en hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$ , lineal o ramificado, saturado  
o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático  
 $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,  
opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo,  
que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos  
10 monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o  
policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o  
heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que  
puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos  
monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o  
15 policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

o bien  $R^{15}$  y  $R^{16}$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo  
heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 5 o 6 miembros,  
opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un  
20 heteroátomo adicional como miembro del anillo,

$R^{17}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$ , lineal o ramificado, saturado o  
insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático  $C_3-$   
 $C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,  
25 opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo,  
o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos  
monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente  
al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos  
mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

30

- 5  $R^{18}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos, opcionalmente al menos monosustituido,
- 10  $R^{19}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,
- 15  $R^{20}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_{3-8}$ , opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo  $NR^{21}R^{22}$ ,
- 20  $R^{21}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_{3-8}$ , opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,
- 25



$R^{22}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_{3-8}$ , opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

$R^{23}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede comprender al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o un grupo  $-(C=O)R^{13}$ ,

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables; o los correspondientes solvatos, respectivamente.

Particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en H, F, Cl, Br, un radical alifático  $C_{1-3}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_5$  o  $C_6$ , saturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_1$  o  $C_2$  opcionalmente al menos monosustituido, un grupo nitro, ciano,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(=O)R^{13}$ ,  $-SR^{14}$  y  $-NR^{15}R^{16}$ , preferentemente seleccionado del grupo consistente en H, F, Cl,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , ciclopentilo, ciclohexilo, nitro, ciano y  $-OR^{12}$  y los residuos restantes  $R^5$ - $R^{23}$  y A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferentemente sus

sales fisiológicamente aceptables, o los correspondientes solvatos, respectivamente.

5 También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^5$  representa H o un radical alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, preferiblemente H,  $CH_3$  o  $CH_2CH_3$  y los residuos restantes  $R^1-R^4$ ,  $R^6-R^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o

10 diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o los correspondientes solvatos, respectivamente.

15 También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, un ciano y un grupo  $COOR^{17}$ , más preferiblemente seleccionados del grupo consistente en H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  y un grupo ciano, preferentemente todos representan H y los residuos restantes  $R^1-R^5$ ,  $R^{10}-R^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente

20 enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o los correspondientes solvatos,

25 respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual B representa un radical alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente ramificado, un grupo  $COOR^{19}$ , o un grupo  $CH_2OR^{23}$ ,

30 preferiblemente un grupo  $COOR^{19}$ , un grupo  $CH_2OR^{23}$  o un radical alquilo  $C_{1-2}$ , más preferentemente un grupo  $COOR^{19}$  o un grupo  $CH_2OR^{23}$ , y los residuos restantes  $R^1-R^{23}$  y A tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros,

sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

5

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^{10}$  representa hidrógeno o un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, más preferiblemente hidrógeno, y los residuos restantes  $R^1$ - $R^9$ ,  $R^{11}$ - $R^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos, respectivamente.

10

15

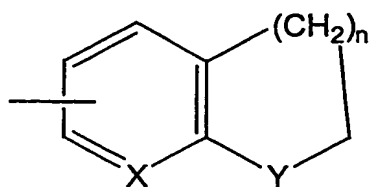
También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^{11}$  se selecciona del grupo consistente en un radical fenilo no sustituido, un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido con un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un radical alcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un radical perfluoroalquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un radical perfluoroalcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, F, Cl, Br, ciclohexilo, fenilo, fenoxi, feniltio, benzoilo, ciano,  $-C(=O)C_{1-2}$ -alquilo,  $-C(=O)OC_{1-2}$ -alquilo, carboxi,  $-CH(OH)(\text{fenilo})$ ,  $-NR^A R^B$  donde  $R^A$ ,  $R^B$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado,  $-CH_2-CH_2-OH$  y un radical fenilo no sustituido,

20

25

un radical tiazol no sustituido,

un grupo de fórmula general (A),



(A)

en la cual

5

n es 1 o 2,

X representa CH o N,

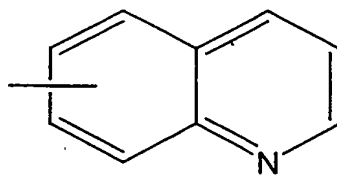
10

Y representa  $CH_2$ , O,  $N-R^C$ ,  $CH-OH$  o  $C(=O)$ ,

$R^C$  es H o un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado,

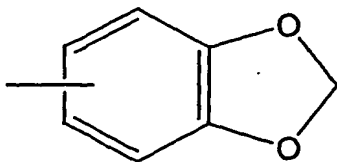
un grupo de fórmula (B),

15



(B)

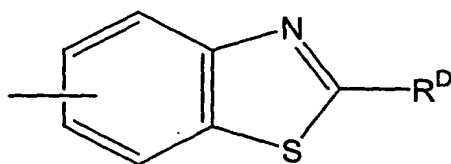
un grupo de fórmula (C),



(C)

5

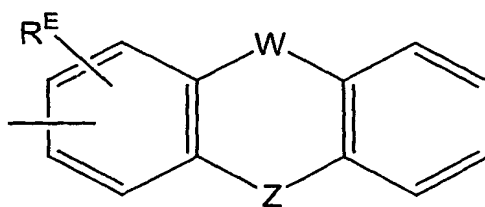
un grupo de fórmula general (D),



(D)

10

en la cual  $R^D$  es H o un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado y un grupo de fórmula general (E),



(E)

15

en la cual

$R^E$  representa H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado o un radical alcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado,

20

W representa un enlace entre los dos anillos aromáticos,  $CH_2$ ,  $CH-OH$  o  $C(=O)$ ,

Z representa  $\text{CH}_2$ , O, S,  $\text{CH-OH}$ ,  $\text{C(=O)}$  o  $\text{N-R}^{\text{F}}$  en la cual  $\text{R}^{\text{F}}$  representa H o un radical alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, y los residuos restantes  $\text{R}^1\text{-R}^{10}$ ,  $\text{R}^{12}\text{-R}^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado, que es opcionalmente al menos monosustituido con un radical metilo y/o condensado con un radical fenilo o ciclohexilo no sustituido o al menos monosustituido, siendo dicho radical fenilo o ciclohexilo al menos monosustituido con F y/o  $\text{OCH}_3$  y los residuos restantes  $\text{R}^1\text{-R}^9$ ,  $\text{R}^{12}\text{-R}^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente:

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $\text{R}^{12}$  representa H, un radical alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, un radical ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  o un radical fenilo, y los residuos restantes  $\text{R}^1\text{-R}^{11}$ ,  $\text{R}^{13}\text{-R}^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^{13}$  representa H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  o fenilo, y los residuos restantes  $R^1$ - $R^{12}$ ,  $R^{14}$ - $R^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^{14}$  representa H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  o fenilo; y los residuos restantes  $R^1$ - $R^{13}$ ,  $R^{15}$ - $R^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^{15}$  y  $R^{16}$  son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, ciclohexilo y un radical fenilo, preferiblemente del grupo consistente en H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  y fenilo, y los residuos restantes  $R^1$ - $R^{14}$ ,  $R^{17}$ - $R^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^{17}$  representa H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  o fenilo, y los residuos restantes  $R^1$ - $R^{16}$ ,  $R^{18}$ - $R^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^{18}$  representa H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, o un radical fenilo, preferiblemente H,  $CH_3$  o fenilo, y los residuos restantes  $R^1$ - $R^{17}$ ,  $R^{19}$ - $R^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^{19}$  representa H, o un radical alquilo  $C_{1-4}$  ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo  $C_{1-2}$ , y los residuos restantes  $R^1$ - $R^{18}$ ,  $R^{20}$ - $R^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.



También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^{20}$  representa H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  ramificado o lineal o un grupo  $NR^{21}R^{22}$ , preferiblemente H, un radical alquilo  $C_{1-2}$  o un grupo  $NR^{21}R^{22}$  y los  
5 residuos restantes  $R^1-R^{19}$ ,  $R^{21}-R^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales,  
10 preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^{21}$  representa H o un radical alquilo  $C_{1-4}$  ramificado o lineal,  
15 preferiblemente H o un radical alquilo  $C_{1-2}$  y los residuos restantes  $R^1-R^{20}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en  
20 cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^{22}$  representa H o un radical alquilo  $C_{1-4}$  ramificado o lineal,  
25 preferiblemente H o un radical alquilo  $C_{1-2}$  y los residuos restantes  $R^1-R^{21}$ ,  $R^{23}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier  
30 relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También particularmente preferidos son compuestos de fórmula general (I) en la cual  $R^{23}$  representa H o un radical alquilo  $C_{1-4}$  ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo  $C_{1-2}$  y los residuos restantes  $R^1$ - $R^{22}$ , A y B tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes, respectivamente.

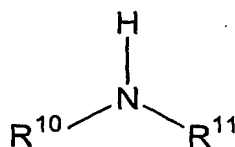
Los más preferidos son los siguientes compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de fórmula general (I):

- [1] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-il]acetamida;
- [2] 2-[4-(2-Hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida;
- [3] 2-[4-(2-Hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida;
- [4] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida;
- [5] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida;
- [6] 2-{1-[(9-Oxo-9H-fluoren-3-ilcarbamoil)-metil]-piperidin-4-ilamino}ácido benzoico metil éster y
- [7] 2-[4-(2-Hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida,

[8] 2-[4-(2-Hidroximetil-fenilamino)-piperidín-1-il]-N -(1-oxo-indan-5-il)-acetamida,

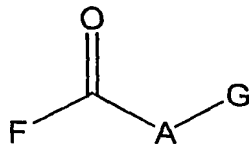
5 opcionalmente en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, más preferiblemente aún en forma de una sal de adición ácida fisiológicamente aceptable, más preferiblemente aún un clorhidrato, o un solvato correspondiente.

10 En otro aspecto, la presente invención también aporta un proceso para la preparación de compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de fórmula general (I), en la cual  $R^1$ - $R^{23}$  tienen la significación indicada anteriormente, según la cual al menos un compuesto de fórmula general (II),



(II)

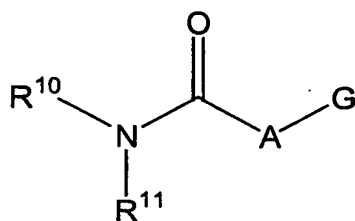
en el cual  $R^{10}$  y  $R^{11}$  tienen la significación indicada anteriormente, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general (III),



(III)

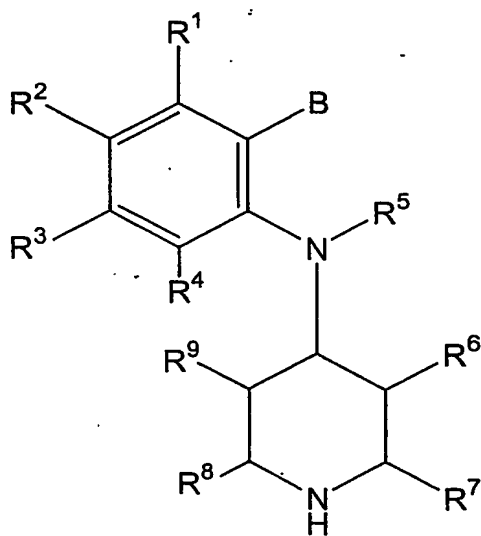
25 en el cual A tiene la significación indicada anteriormente, F representa halógeno, hidroxí o un grupo O-acilo y G representa halógeno, preferiblemente cloro, en un medio de reacción adecuado y preferiblemente en presencia de al

menos una base y/o al menos un agente auxiliar, haciendo reaccionar el compuesto así obtenido de fórmula general (IV)



(IV)

en el cual A, G, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> tienen la significación indicada anteriormente, se hace reaccionar con al menos un compuesto piperidínico de fórmula general (V) y/o una sal, preferiblemente su clorhidrato



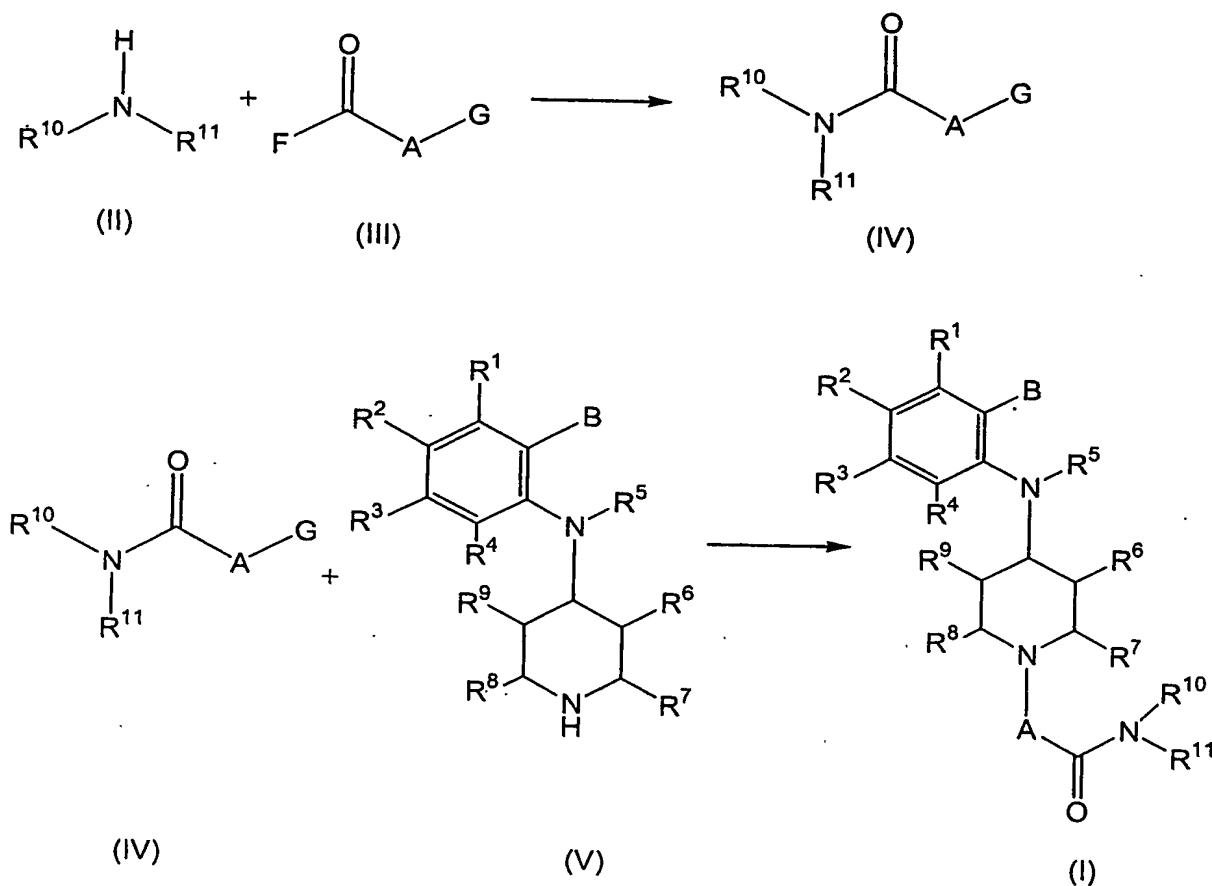
(V)

en el cual R<sup>1</sup> a R<sup>9</sup> y B tienen la significación indicada anteriormente, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de al menos una

base y/o al menos un agente auxiliar para obtener un compuesto de fórmula general (I).

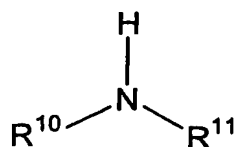
De acuerdo con la invención, el proceso puede ilustrarse como ejemplo mediante el siguiente esquema de reacción A:

Esquema A:



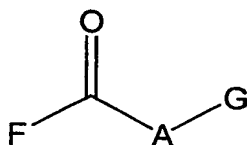
en el cual  $R^1$  a  $R^{11}$ ,  $A$  y  $B$  tienen la significación indicada anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención también aporta un proceso para la preparación de compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de fórmula general (I), en el cual  $R^1$ - $R^{23}$  y  $A$  tienen la significación indicada anteriormente y  $B$  representa un radical alifático sustituido o un grupo  $-CH_2OR^{23}$ , según la cual al menos un compuesto de fórmula general (II),



(II)

- 5 en el cual  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  tienen la significación indicada anteriormente, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general (III),

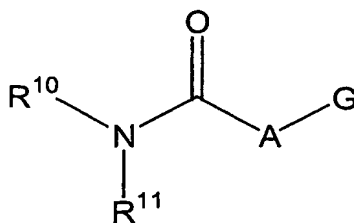


(III)

10

15

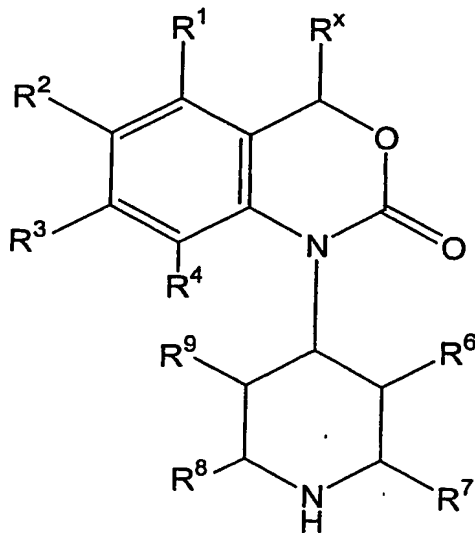
en el cual A tiene la significación indicada anteriormente, F representa halógeno, hidroxilo o un grupo O-acilo y G representa halógeno, preferiblemente cloro, en un medio de reacción adecuado y preferiblemente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar, haciendo reaccionar el compuesto así obtenido de fórmula general (IV)



(IV)

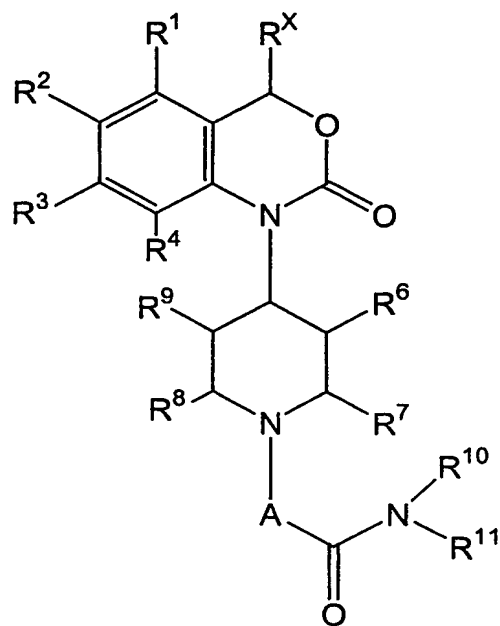
20

en el cual A, G, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> tienen la significación indicada anteriormente, con al menos un compuesto piperidínico de fórmula general (V) y/o una sal, preferiblemente su clorhidrato,



(V)

en el cual R<sup>1</sup> a R<sup>9</sup> tienen la significación indicada anteriormente y R<sup>x</sup> representa cualquier sustituyente que incluya hidrógeno, preferiblemente hidrógeno, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar, para obtener un producto de fórmula general (VI),



(VI)

5 que se hace reaccionar con una base, preferiblemente en un medio de reacción adecuado, más preferiblemente en una mezcla de agua y etanol, para obtener un compuesto de fórmula general (I), en la cual R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup>-R<sup>23</sup> y A tienen la significación indicada anteriormente, R<sup>5</sup> representa H y B representa un radical alifático sustituido o un grupo -CH<sub>2</sub>OR<sup>23</sup>.

10

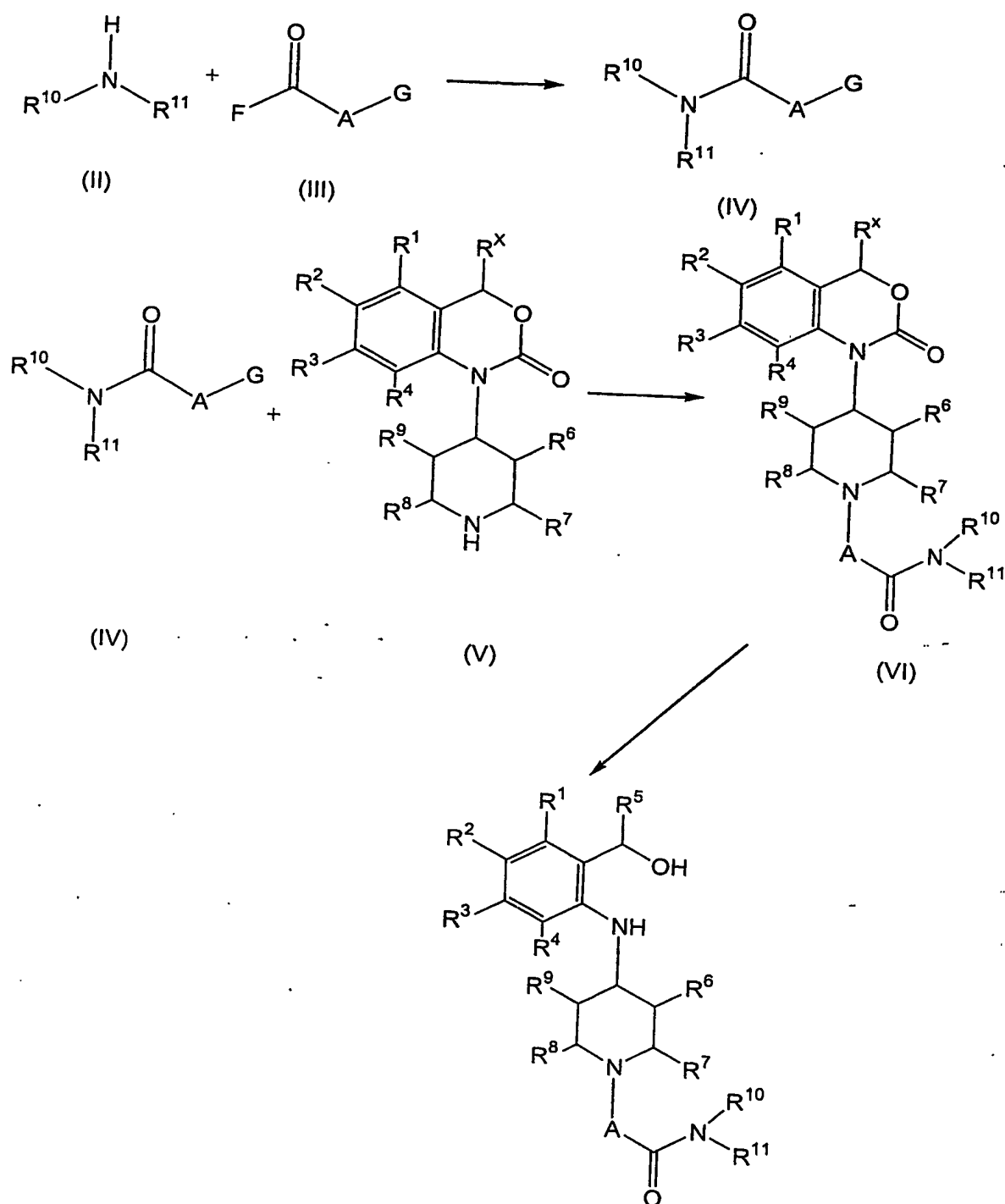
De acuerdo con la invención, el proceso puede ilustrarse como ejemplo mediante el siguiente esquema de reacción B:

15

20



## Esquema B:



Los medios de reacción adecuados son por ejemplo disolventes orgánicos, entre los que se incluyen éteres, preferiblemente dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, dimetil glicol éter, o alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, tert-butanol, o hidrocarburos preferiblemente benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, éter de petróleo o hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetileno, tricloroetileno, clorobenceno o/y otros disolventes, preferiblemente acetato de etilo, trietilamina, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, hexametilfosforamida, acetonitrilo, acetona o nitrometano. También pueden utilizarse mezclas de los disolventes mencionados.

Las bases que pueden utilizarse para el proceso, de acuerdo con la invención, son en general bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico, o de otros metales como el hidróxido de bario o diferentes carbonatos, preferiblemente carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de calcio, o alcóxidos, por ejemplo metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, metóxido potásico o tert-butoxido potásico, o aminas orgánicas, preferiblemente trietilamina, diisopropiletilamina o heterociclos, por ejemplo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, diamino piridina, dimetilaminopiridina, metilpiperidina o morfolina. También pueden utilizarse metales alcalinos como el sodio o sus hidruros, por ejemplo hidruro sódico. También pueden utilizarse mezclas de una o más de las bases mencionadas.

Las bases mencionadas anteriormente pueden ser utilizadas para el proceso como auxiliares cuando se considere apropiado. Otros auxiliares adecuados para las reacciones anteriores pueden ser por ejemplo agentes deshidratantes, entre los que se incluyen las carbodiimidas, por ejemplo diisopropilcarbodiimida, ciclohexilcarbodiimida, o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato, o compuestos carbonílicos, por ejemplo carbonildiimidazol o compuestos como isobutilcloroformiato o cloruro de metansulfonilo, entre otros. Estos reactivos se emplean en general en una

cantidad comprendida entre 0.5 y 5 mol respecto a 1 mol de los correspondientes reactantes. En general, las bases se emplean en cantidades comprendidas entre 0.05 y 10 mol respecto a 1 mol de los correspondientes reactantes.

5

Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o durante la preparación de los compuestos de fórmulas generales (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI), puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía. Los grupos protectores también pueden ser eliminados en el conveniente estadio posterior por métodos conocidos en el arte de la técnica.

10

15

Los compuestos de fórmulas generales (II), (III), (IV) y (V) están o bien disponibles comercialmente o pueden elaborarse por métodos conocidos en el arte de la técnica. La reacción de los compuestos de fórmulas generales (IV) y (V) para obtener compuestos piperidínicos-1,4-disustituídos de fórmula general (I) también pueden ser facilitados por métodos conocidos en el arte de la técnica.

20

25

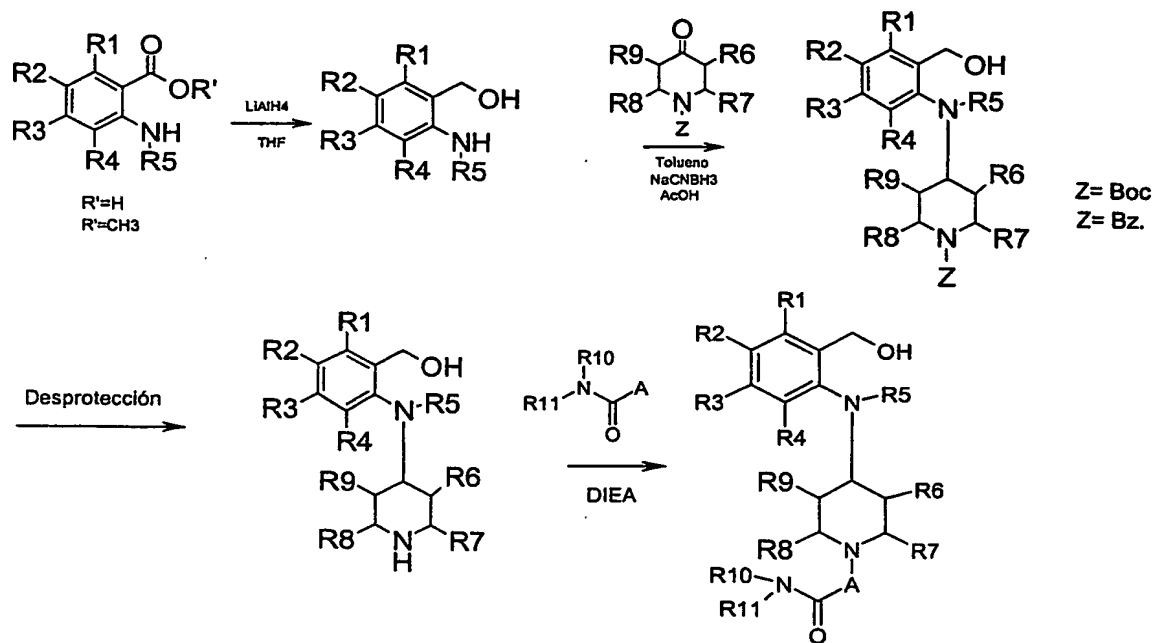
Los compuestos de fórmula general (IV) están disponibles comercialmente o pueden elaborarse según el esquema I por métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica. Esencialmente, el respectivo compuesto de fórmula general (II) se hace reaccionar con cloruro cloroacético o el respectivo compuesto de fórmula general (III) en presencia de un medio de reacción orgánico, preferiblemente diclorometano y una base, preferiblemente trietilamina y/o diisopropiletilamina.

30

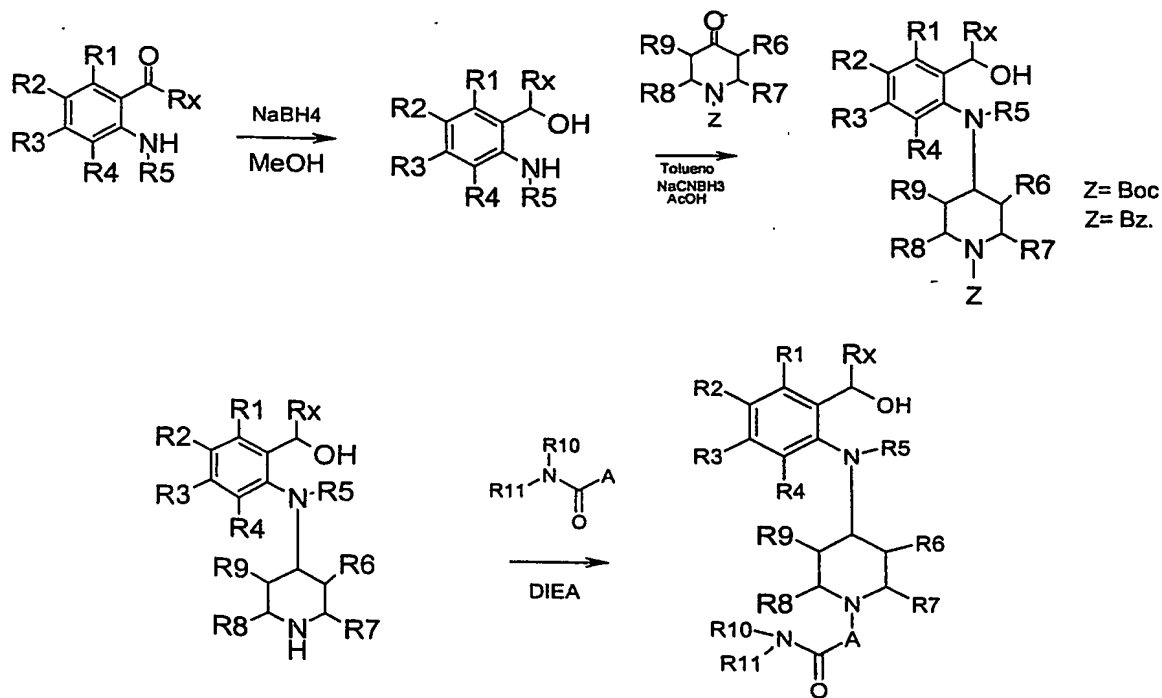
La preparación de compuestos con la fórmula general (V) y su utilización para formar compuestos con la fórmula general (I) están representadas a modo de ejemplo en las esquemas 1 y 2:

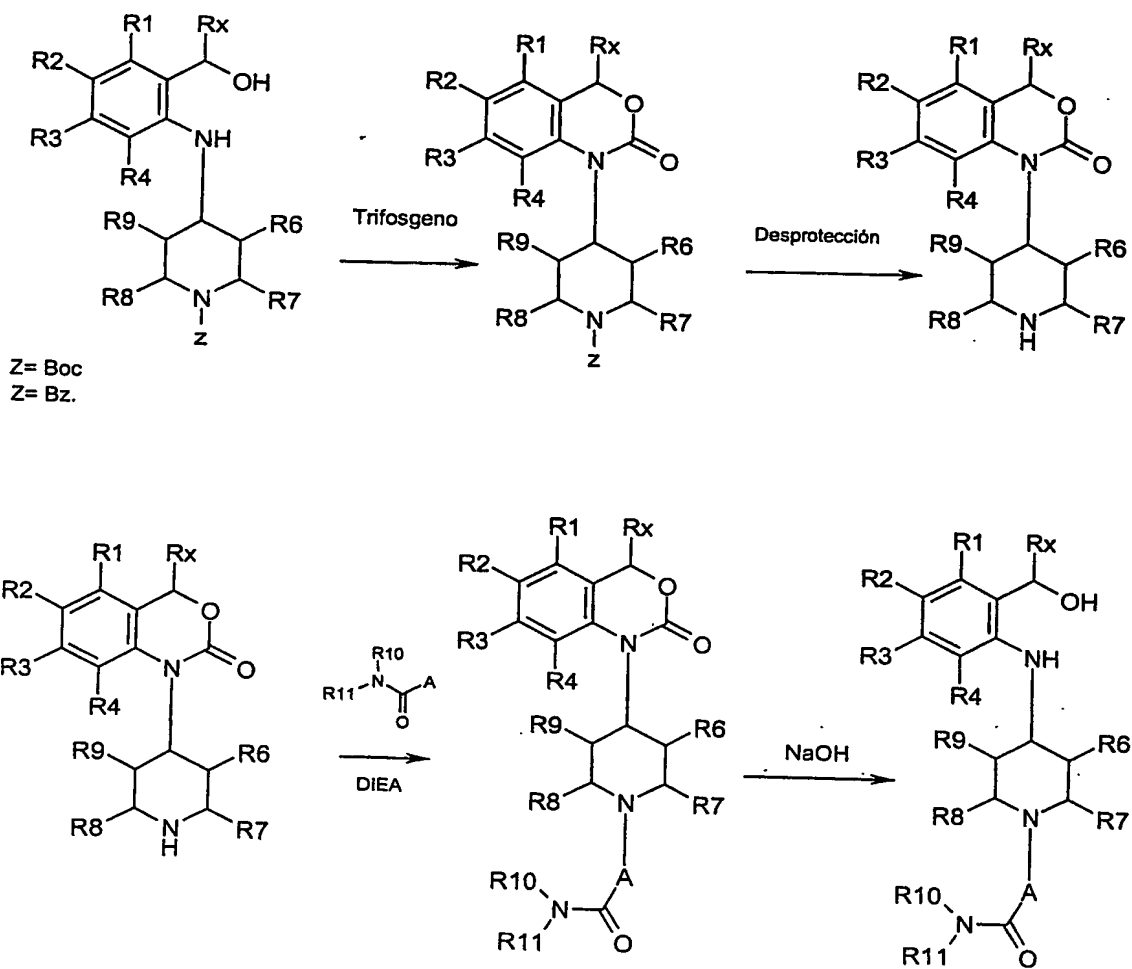
## ESQUEMA 1

## Método A



## Método B





La presente invención proporciona igualmente un proceso para la preparación de sales de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de fórmula general (I), en el cual al menos un compuesto de fórmula general (I) que tenga al menos un grupo básico se hace reaccionar con un ácido orgánico y/o mineral, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Medios de reacción adecuados son los facilitados anteriormente. Ácidos minerales adecuados son por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y nítrico; ácidos orgánicos adecuados son por ejemplo los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, como los ácidos *p*-toluensulfónico, metansulfónico o canforsulfónico.

La presente invención proporciona igualmente un proceso para la preparación de sales de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de fórmula general (I), en el cual al menos un compuesto de fórmula general (I) que tenga al menos un grupo ácido se hace reaccionar con una o más bases adecuadas, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Bases adecuadas son por ejemplo hidróxidos, carbonatos o alcóxidos, que incluyen cationes adecuados, derivados por ejemplo de metales alcalinos, metales de tierra alcalina o cationes orgánicos, por ejemplo  $[NH_nR_{4-n}]^+$ , en las cuales *n* es 0, 1, 2, 3 o 4 y R representa un radical alquilo  $C_{1-4}$  ramificado o lineal.

Los solvatos, preferiblemente hidratos, de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de fórmula general (I), o los estereoisómeros correspondientes, o las sales correspondientes, también pueden ser obtenidos por métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

Si los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de fórmula general (I) se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diasterómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo métodos cromatográficos o recristalización con reactivos quirales.

La purificación y el aislamiento de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de fórmula general (I) o estereoisómero correspondiente, o sal correspondiente, o solvato correspondiente, respectivamente, pueden realizarse en caso necesario mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo métodos cromatográficos o recristalización.

Los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros o las respectivas sales o solvatos son toxicológicamente aceptables y por tanto adecuados como principios activos farmacéuticos para la preparación de medicamentos.

Por tanto, la presente invención también proporciona un medicamento que comprende al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptable(s), no formulado(s) todavía como medicamento.

Preferiblemente, el medicamento es adecuado para regular los receptores del neuropéptido Y, preferiblemente del receptor del neuropéptido Y 5 (NPY5), para la mejora de la cognición, para regulación del apetito, regulación del peso corporal, regulación de la ingestión alimenticia, preferiblemente para la profilaxis

y/o tratamiento de trastornos alimentarios, preferiblemente obesidad, anorexia, caquexia, bulimia o diabetes de tipo II (diabetes no insulino dependiente), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico, trastornos del sistema nervioso central, diabetes, artritis, epilepsia, ansiedad, depresión, trastornos cognitivos, preferiblemente trastornos de la memoria, enfermedades cardiovasculares, dolor, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias o enfermedades inmunológicas.

La presente invención también permite el uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la regulación de los receptores del neuropéptido Y, preferiblemente del receptor del neuropéptido Y 5 (NPY5), para la mejora de la cognición, para regulación del apetito, regulación del peso corporal, regulación de la ingestión alimenticia, preferiblemente para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos alimentarios, preferiblemente obesidad, anorexia, caquexia, bulimia o diabetes de tipo II (diabetes no insulino dependiente), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico, trastornos del sistema nervioso central, diabetes, artritis, epilepsia, ansiedad, depresión, trastornos cognitivos, preferiblemente trastornos de la memoria, enfermedades cardiovasculares, dolor, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias o enfermedades inmunológicas.

El medicamento puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente humanos, y puede elaborarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica. La composición del medicamento puede variar según la vía de administración.



El medicamento de la presente invención puede, por ejemplo, administrarse parenteralmente en combinación con excipientes líquidos inyectables convencionales, como agua o alcoholes adecuados. En dichas composiciones inyectables pueden incluirse adyuvantes farmacéuticos convencionales para inyección, como estabilizantes, solubilizantes y tampones. Estos medicamentos se inyectan preferiblemente por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa. Los medicamentos según la presente invención también pueden formularse en composiciones para administración oral que contengan uno o más excipientes fisiológicamente compatibles como aglutinantes, rellenos, lubricantes y humectantes aceptables. Las composiciones pueden adoptar cualquier forma conveniente, como comprimidos, cápsulas, pastillas, multiparticulados, como gránulos o pellets, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones o polvo seco para reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o controlada.

Las formas orales líquidas para administración también pueden contener ciertos aditivos como edulcorantes, aromatizantes, conservantes y emulsificantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para administración oral, que contengan por ejemplo aceites comestibles. Estas composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente, por ejemplo en cápsulas de gelatina para dosificación unitaria.

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse tópicamente o mediante supositorio.

Las composiciones antes mencionadas incluyen preferiblemente 1 a 60 % por peso de uno o más de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, y 40 a 99 % por peso del (los) vehículo(s) farmacéutico(s) apropiado(s).

La dosificación diaria para humanos y animales puede variar dependiendo de factores basados en las respectivas especies o en otros factores, como edad, peso, grado de enfermedad, etc. La dosificación diaria para mamíferos incluido el hombre suele oscilar entre 1 miligramo y 2000 miligramos, preferiblemente entre 1 y 1500 mg, más preferiblemente entre 1 y 1000 mg de sustancia administrada en una o varias tomas.

5

## Métodos farmacológicos

### Estudios de binding al receptor del neuropéptido Y<sub>5</sub>

5 Los métodos utilizados para la preparación de la membrana y el binding son similares a los descritos por Y. Hu, B.T. Bloomquist et al. En Y. Hu, B.T. Bloomquist et al., *The Journal of Biological Chemistry*, **1996**, 271, 26315-26319, con modificaciones. Esta descripción bibliográfica se incorpora aquí por referencia y forma parte de la revelación. Células C6 fueron transfectadas con el  
10 receptor Y<sub>5</sub> de rata. Las células se cultivaron bajo condiciones de cultivo estándar en placas de 150 cm<sup>2</sup> y recogidas mediante un raspador de goma y 10 ml de PBS. Se recogieron las células de cinco placas y se centrifugaron 2.500 g durante 5 min (4°C). El pellet se lavó por resuspensión en tampón de 3 ml (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4), se homogeneizó con un homogeneizador Potter S, 10  
15 recorridos a 600 rpm y se centrifugaron 48.000 g durante 20 min (4°C). El pellet se resuspendió en tampón de membrana de 8 ml (Tris-HCl 25 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM, BSA 0,15 mg/ml, Bacitracina 0,5 mg/ml, pH 7,4) y se rehomogeneizó con el Potter S, 10 recorridos a 600 rpm. La concentración proteínica en la incubación fue de 40  
20 µg/ml. El radioligando fue [<sup>125</sup>I]-PYY (100 pM) en un volumen total de incubación de 200 µl. Tras incubar a 25°C durante 2 h, se detuvo la reacción por adición de 5 ml de tampón helado (Tris-HCl 25 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM, pH 7,4) y filtración rápida en un Harvester Brandell Cell utilizando filtros (Schleicher & Schuell GF 3362) pretratados  
25 durante dos horas con polietilenimina al 0,5%. Los filtros se lavaron una vez con 5 ml de tampón helado. Los filtros se colocaron en viales de escintilación de plástico y se añadieron 5 ml de cóctel de escintilación Ecoscint H. La cantidad de radiactividad presente se determinó en un contador Wallac Winspectral 1414. El binding no específico se determina en presencia de 1 µM de pNPY.  
0 Los ensayos se realizan por triplicado.

## Binding al Neuropéptido Y<sub>2</sub>

El protocolo experimental sigue el método de Y. Dumont et al., descrito en Y. Dumont, A. Fournier, S. St-Pierre, R. Quirion: Characterization of Neuropeptide Y Binding Sites in Rat Brain Preparations Using [<sup>125</sup>I][Leu<sup>31</sup>, Pro<sup>34</sup>]Peptide YY and [<sup>125</sup>I]Peptide YY<sub>3-36</sub> as Selective Y1 and Y2 Radioligands. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1995, 272, 673-680] con ligeras modificaciones. Esta descripción bibliográfica se incorpora aquí por referencia y forma parte de la revelación.

Ratas Wistar macho se sacrifican por decapitación, los cerebros son extraídos rápidamente y disecado el hipocampo. La homogeneización se lleva a cabo en frío en el tampón: NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,2 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25 mM, glucosa 5,5 mM, pH 7,4, mediante un homogeneizador Ultra-Turrax durante 15 segundos a 13.500 rpm. La relación entre el peso de tejido fresco y el volumen de tampón es de diez veces. La membrana se centrifuga durante 10 min a 48.000 g. El sobrenadante es descartado y el pellet se lava, resuspende y recentrifuga dos veces más. La resuspensión final de membrana se realiza en el tampón: NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,2 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25 mM, glucosa 5,5 mM, BSA 0,1%, bacitracina 0,05%, pH 7,4, en una relación de 90 ml/g de tejido fresco. El radioligando empleado es [<sup>125</sup>I]-PYY<sub>3-36</sub> a la concentración de 28 pM. Volumen de incubación: 500 µl. La incubación se lleva a cabo a 25°C durante 150 minutos y se termina por la filtración rápida en un Harvester Brandel Cell a través de filtros de fibra de vidrio de la marca Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una solución de polietilenimina al 0,5 %. Los filtros se lavan en frío tres veces con tres mililitros del mismo tampón utilizado en la homogeneización. Los filtros son transferidos a viales y se añade a cada vial 5 ml de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Los viales se dejan equilibrar durante varias horas antes de proceder a su conteo en un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. El binding no específico se determina en presencia de 1 µM de pNPY (Neuropéptido Y de origen porcino). Los ensayos se realizan por triplicado.

## **Modelos de comportamiento (mediciones de ingestión alimenticia)**

En ambas pruebas, se utilizan ratas (W macho, 200-270g, de Harlan, S.A.). Las ratas se aclimatan al estabulario durante al menos 5 días antes de someterse a cualquier experimento. Durante este periodo, los animales son alojados por grupos de cinco en jaulas translúcidas con agua y comida ad libitum. Al menos 24 horas antes de las pruebas, los animales son adaptados a condiciones de alojamiento individual.

### **Alimentación nocturna**

La ingestión alimenticia se mide en las jaulas de origen para minimizar los efectos de estrés no específicos sobre la ingestión alimenticia debidos a cambios de alojamiento. Agua y comida disponibles ad libitum. Inmediatamente antes de apagar las luces, las ratas son pesadas, aleatorizadas y tratadas (oral o intraperitonealmente) con vehículo o con compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de fórmula general (I) determinados. A continuación, las ratas son devueltas a sus jaulas de origen y se mide la comida que queda en las cubiertas superiores. La comida restante y el peso del animal se miden a la mañana siguiente.

Los métodos citados anteriormente están descritos en Ants Kask et al., *European Journal of Pharmacology* 414 (2001) 215-224 y en Turnbull et al., *Diabetes*, Vol. 51, **Agosto 2002**, aquí incorporados por referencia y que forman parte de la revelación.

### **Efectos agudos de determinados compuestos sobre la ingestión alimenticia en ratas en ayunas**

Se mantuvo a las ratas en ayunas durante 23 horas en sus jaulas de origen, tras lo cual se les administró (oral o intraperitonealmente) vehículo o compuesto piperidínico 1,4-disustituido de fórmula general (I). Una hora después se deja

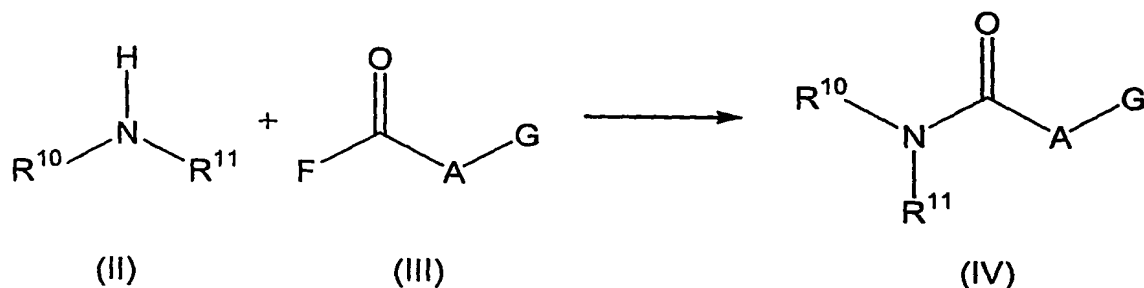
comida prepesada en las cubiertas superiores y se mide la ingestión alimenticia acumulada al cabo de 1, 2, 4 y 6 horas.

Los métodos están descritos en Ants Kask et al., *European Journal of Pharmacology* 414 (2001) 215-224 y en Tumbull et al., *Diabetes*, Vol. 51, Agosto 2002, aquí incorporados por referencia y que forman parte de la revelación.

Los siguientes ejemplos se facilitan para ilustrar la presente invención, pero no limitan en modo alguno su alcance.

**Ejemplos:**

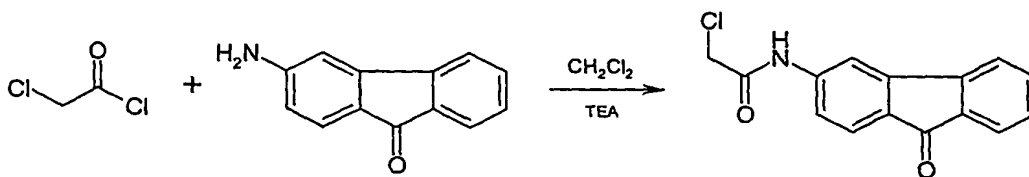
Metodo general para la obtención de haloamidas derivadas de fórmula general (IV)



- 5 Las haloamidas empleadas para la obtención de los productos objeto nuestra invención son comerciales o bien han sido preparadas según el esquema 2, empleando métodos convencionales. Esencialmente se hacen reaccionar las aminas correspondientes con cloruro de cloroacetilo o con un derivado de fórmula general (III), la reacción se efectúa empleando un disolvente orgánico usualmente diclorometano y una base usualmente trietilamina.

**EJEMPLO A :**

2-Cloro-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida



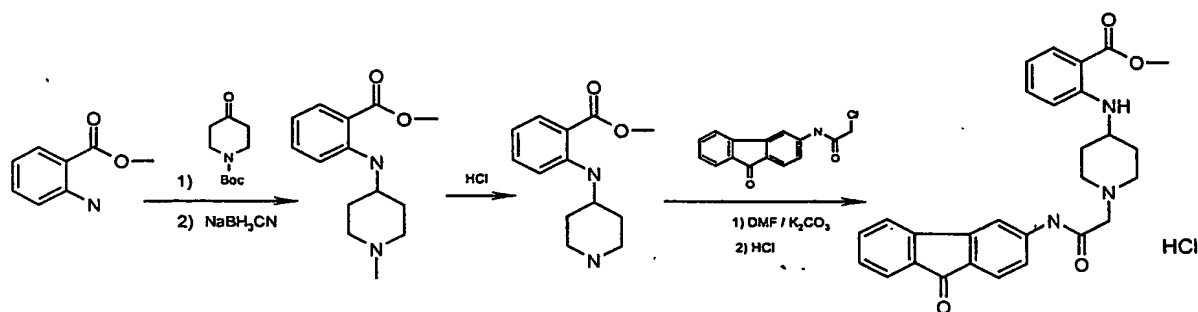
- 15 A una disolución de 3-amino-9-fluorenona ( 1.95 g, 10 mmoles ), trietilamina ( 2,07 ml, 15 mmoles), en 25 ml de diclorometano seco, se enfría a 10° C y se
- 20 adiciona gota a gota una disolución de cloruro de cloroacetilo (1,18g, 10,5 mmoles) en 10 ml de diclorometano seco, se deja en agitación durante 1 hora y una noche a tª ambiente. Se lava 2x30 ml de agua, seca sobre sulfato sódico y evapora. Se obtiene 2,63 g. (97%) de 2-cloro-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ): 10.7 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 4.32 (s, 2H)

**Ejemplo de obtención de los productos objeto de nuestra invención de fórmula general (I)**

### EJEMPLO 6 :

**2-{1-[(9-Oxo-9H-fluoren-3-ilcarbamoil)-metil]-piperidin-4-ilamino}benzoico ácido metil ester clorhidrato**



**a) 4-(2-metoxicarbonil-fenilamino)-piperidina-1- tert-butylcarboxilato.**

Una disolución de 1-(*tert*-butiloxycarbonil)-4-piperidinona (2 g, 0.01 mol), antranilato de metilo (1.66 g, 0.011 mol) y ácido acético (1.4 ml, 0.022 mol) en tolueno seco (50 mL) se calentó a la temperatura de reflujo, eliminando el agua mediante destilación del azeótropo con un Dean-Stark, durante 30 horas. A continuación, la mezcla se enfrió y se concentró al vacío hasta la mitad de volumen. A la disolución resultante se adicionó  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (2 g, 0.032 mol) y THF seco (30 mL).



Seguidamente, se adicionó gota a gota durante una hora ácido acético (1 mL, 0.017 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (75 mL), se lavó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (4 x 25 mL) y con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (25 mL), se secó y evaporó a sequedad. Se empleó este material crudo en el paso siguiente.

**b) 2-(Piperidin-4-ilamino)-metil benzoato**

Una disolución de 3,2 g del crudo anterior en 40 mL de acetato de etilo seco, se enfrió a 0° C. A continuación se adicionó una disolución 5 M de cloruro de hidrógeno en éter etílico (40 mL) y la mezcla resultante se mantuvo durante 4 horas a 0° C. Se evaporó el disolvente y el residuo se suspendió en agua y se alcalinizó con hidróxido sódico, se extrajo con cloroformo (3 x 20 mL), los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El crudo de reacción se pasó a través de una columna de cromatografía eluyendo con cloroformo: metanol 9:1. Se obtiene así 1,45 g de un sólido amarillo.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) KBr.: 3349, 3232, 2941, 2812, 1686, 1578, 1518, 1436, 1253, 1162, 1079, 742.

P.F.: 113-115° C

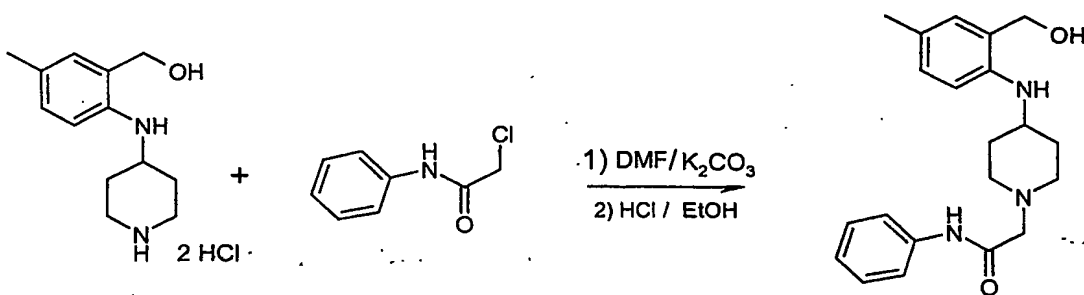
**c) 2-{1-[(9-Oxo-9H-fluoren-3-ilcarbamoil)-metil]-piperidin-4-ilamino}benzoico ácido metil ester clorhidrato**

Una mezcla de 2-(Piperidin-4-ilamino)-metil benzoato (1100 mg, 4.70 mmol), 2-Cloro-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida (1358 mg, 5 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1380 mg, 10 mmol) en DMF (40 mL) se mantuvieron en agitación a 10° C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se tiró sobre

50 mL de agua y 100 mL de Acetato de etilo, se decantó la fase orgánica y se lavó con agua ( 3 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico y sobre la disolución orgánica se adicionó una disolución 2.8 M de cloruro de hidrógeno en etanol absoluto (1.80 mL), precipitó el clorhidrato, se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se obtuvieron 1840 mg. sólido blanco. Rendimiento: 77%.

### EJEMPLO 7.

Preparación de : 2-[4-2(2-Hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1- il]-N-fenil-acetamida.

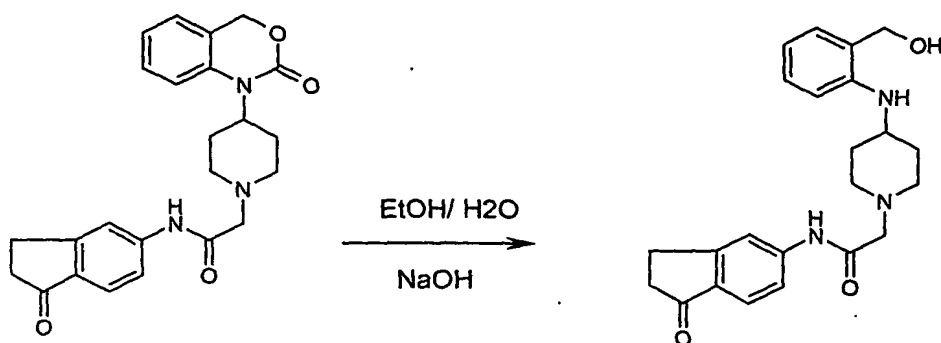


Una mezcla de 4-metil-(2-hidroximetilfenilamino)piperidina diclorhidrato (234mg, 0,80 mmol), 2-cloro-N-fenilacetamida (149 mg, 0,88 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (440 mg, 3.20 mmol) en DMF (10 mL) se mantuvieron en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente y a continuación se añadió H<sub>2</sub>O (15 mL) y el precipitado formado se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se secó y evaporó a sequedad. El crudo cristaliza de acetato de etilo, que se filtra y seca . Se obtiene 178 mg. sólido blanco. Rendimiento: 63%.

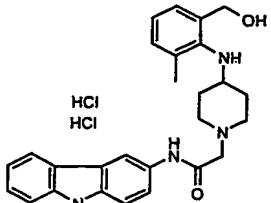
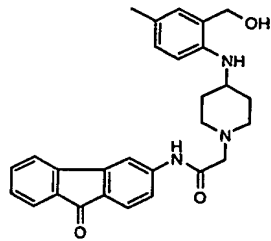
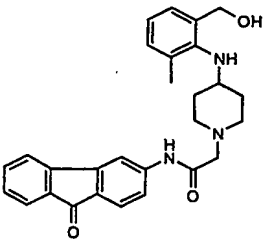
**Ejemplo de obtención de los productos objeto de nuestra invención de fórmula general (I), según esquema sintético 2**

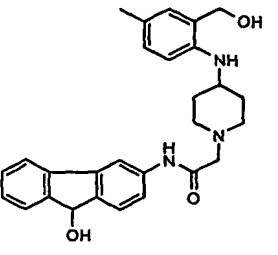
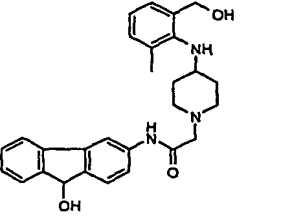
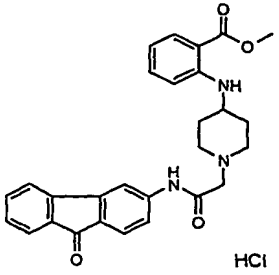
**EJEMPLO 8.**

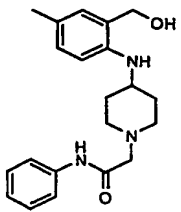
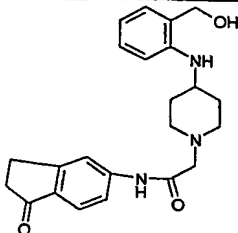
Preparación de 2-[4-(2-Hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida.:



A una suspensión de 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida (25 mg , 0.06 mmols) en 5 mL de Etanol se le adicionó 5 mL de hidróxido sódico 10 %, se calentó a 50° C durante 2 horas, se enfrió, se evaporó el etanol y la fase acuosa, se neutralizó y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El crudo de reacción se pasó a través de una columna de silica gel, eluyendo con Acetato de etilo. Se obtuvo un sólido blanco 15 mg, con un rendimiento del 64 %.

Ex. 1		<p>N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroxitetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-il]acetamida dihidrocloridrato</p> <p>1H-RMN 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm: 1.3 (t, <math>J=7.0</math> Hz, 3 H) 2.1 (s, 4 H) 2.4 (s, 3 H) 3.2 (m, 2H) 3.5-4.1 (4 H) 4.2 (s, 2 H) 4.4 (m, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 7.2 (m, 4 H) 7.4 (t, <math>J=7.7</math> Hz, 1 H) 7.6 (d, <math>J=8.2</math> Hz, 3 H) 8.0 (d, <math>J=7.7</math> Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 10.3(s,1 H) 11.0 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr) : 3398, 2974, 1685, 1597, 1560, 1491, 1471, 1230,749.</p> <p>p.fusión :218-222 °C</p>
Ex. 2		<p>2-[4-(2-Hidroxitetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p> <p>1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) <math>\delta</math> ppm: 1.6 (m, 2 H) 2.2 (d, <math>J=13.9</math> Hz, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.5 (t, <math>J=10.2</math> Hz, 2 H) 2.9 (d, <math>J=10.6</math> Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.4 (m, 1 H) 4.7 (s, 2 H) 6.6 (d, <math>J=8.2</math> Hz, 1 H) 6.9 (d, <math>J=1.6</math> Hz, 1 H) 7.0 (dd, <math>J=8.1</math>, 1.7 Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (td, <math>J=7.4</math>, 1.1 Hz, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, <math>J=1.6</math> Hz, 1 H) 9.5 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr): 3330, 3148, 1710, 1590, 1516, 1291, 1109, 980, 722</p> <p>p.fusión : 152 °C</p>
Ex. 3		<p>2-[4-(2-Hidroxitetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p> <p>1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) <math>\delta</math> ppm: 1.6 (d, <math>J=11.8</math>, 2 H) 2.0 (d, <math>J=12.3</math> Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.4 (m, 2 H) 2.9 (d, <math>J=7.0</math> Hz, 2 H) 3.1 (m, 1 H) 3.2 (s, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 6.9 (t, <math>J=7.4</math> Hz, 1 H) 7.0 (m, 1 H) 7.1 (d, <math>J=9.2</math> Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (td, <math>J=7.4</math>, 1.1 Hz, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, <math>J=1.8</math> Hz, 1 H) 9.4 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr) :.3414, 3269, 2920, 1710, 1692,1609, 1508, 1230,1101, 1002, 737</p> <p>p.fusión : 113 °C</p>

Ex. 4	<p>N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p> 	<p>1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) <math>\delta</math> ppm: 1.6 (m, 2 H) 2.1 (d, <math>J=14.3</math> Hz, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.5 (m, 2 H) 2.9 (d, <math>J=12.5</math> Hz, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.4 (m, 1 H) 4.6 (s, 2 H) 5.6 (s, 1 H) 6.6 (d, <math>J=8.2</math> Hz, 1 H) 6.9 (d, <math>J=1.8</math> Hz, 1 H) 7.0 (dd, <math>J=8.1, 1.9</math> Hz, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, <math>J=1.8</math> Hz, 1 H) 9.3 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr) : 3300, 2920, 1670, 1613, 1521, 1025, 767</p> <p>p.fusión : 124 °C</p>
Ex. 5	<p>N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p> 	<p>1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) <math>\delta</math> ppm: 1.6 (m, 2 H) 2.0 (d, <math>J=10.4</math> Hz, 2 H) 2.3 (m, 5 H) 2.9 (d, <math>J=11.9</math> Hz, 2 H) 3.0 (m, 1 H) 3.1 (s, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 5.6 (s, 1 H) 6.9 (t, <math>J=7.4</math> Hz, 1 H) 7.0 (m, 1 H) 7.1 (d, <math>J=9.0</math> Hz, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, <math>J=2.0</math> Hz, 1 H) 9.2 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr): 3315, 2927, 1676, 1527, 1097, 1025, 771, 737</p> <p>p.fusión: 133° C</p>
Ex. 6	<p>2-{1-[(9-Oxo-9H-fluoren-3-ilcarbamoil)-metil]-piperidin-4-ilamino}benzoico acido metil ester clorhidrato</p> 	<p>1H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm: 1.8 (m, 2 H) 2.2 (d, <math>J=13.8</math> Hz, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, <math>J=10.8</math> Hz, 2 H) 3.8 (s, 3 H) 3.8 (m, 1 H) 4.2 (s, 2 H) 6.6 (t, <math>J=7.8</math> Hz, 1 H) 6.9 (d, <math>J=8.6</math> Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (m, 4 H) 7.6 (m, 1 H) 7.8 (dd, <math>J=8.0, 1.6</math> Hz, 1 H) 8.0 (d, <math>J=1.3</math> Hz, 1 H) 10.1 (s, 1 H) 11.1 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr): 2946, 2539, 1700, 1684, 1603, 1560, 1255, 748</p> <p>p.fusión: 258 °C</p>

Ex. 7		<p>2-[4-(2-Hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida</p> <p>1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm: 1.6 (m, 2 H) 2.1 (d, J=13.0 Hz, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.4 (t, J=10.3 Hz, 2 H) 2.9 (d, J=11.9 Hz, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.4 (m, 1 H) 4.6 (s, 2 H) 6.6 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 6.9 (s, 1 H) 7.0 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1 H) 7.1 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.3 (t, J=7.9 Hz, 2 H) 7.6 (d, J=7.7 Hz, 2 H) 9.2 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr): 3346, 1691, 1598, 1543, 1438, 1317, 748</p> <p>p.fusión: 128 °C</p>
Ex. 8		<p>2-[4-(2-Hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida</p> <p>1H NMR</p> <p>IR (KBr): 3398, 2923, 1710, 1655, 1590, 1541, 1425, 1287, 1126, 1013</p> <p>p.fusión: 138-140 °C</p>

## Ejemplo 9:

5

Compuesto según el ejemplo 6	5 mg
Lactosa	60 mg
Celulosa cristalina	25 mg
Povidona K 90	5 mg
Almidón pregelatinizado	3 mg
Dióxido de sílice coloidal	1 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Peso total por comprimido	100 mg

15

Los ingredientes mencionados fueron mezclados y comprimidos mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

**Datos farmacológicos****(a)**

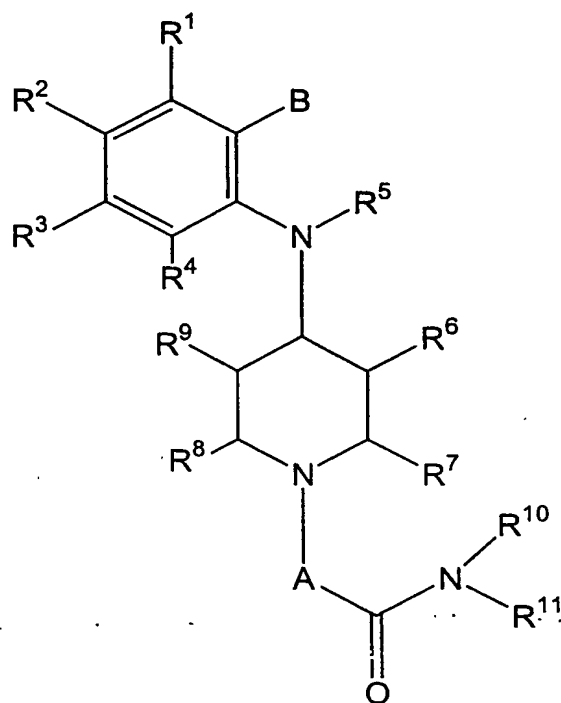
- 5 De acuerdo con los métodos arriba descritos, se ha determinado el binding de compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de fórmula general (I) a los neuropéptidos  $Y_5$  e  $Y_2$ . Algunos valores de  $Y_5$  se dan en la siguiente Tabla 1.

10 **Tabla 1**

Compuesto según el Ejemplo	Binding Neuropéptido $Y_5$
1	50
2	80,9
3	36,3
5	40,1

**Reivindicaciones:**

1. Compuesto piperidínico 1,4 disustituido de fórmula general (I),



(I)

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al



menos monosustituido, un grupo nitro, ciano,  $-OR^{12}$ ,  $-O-(C=O)R^{13}$ ,  $-(C=O)-OR^{13}$ ,  $-SR^{14}$ ,  $-SOR^{14}$ ,  $-SO_2R^{14}$ ,  $-NH-SO_2R^{14}$ ,  $-SO_2NH_2$  y  $-NR^{15}R^{16}$ ,

5  $R^5$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

10  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un grupo ciano y un grupo  $-COOR^{17}$ ,

15 A representa un miembro puente  $-CHR^{18}-$  o  $-CHR^{18}-CH_2-$ ,

20 B representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, un grupo  $COOR^{19}$ , un grupo  $-(C=O)R^{20}$  o un grupo  $-CH_2OR^{23}$ ,

25  $R^{10}$  representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

0

5 R<sup>11</sup> representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente  
conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede  
enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o  
puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos  
opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo  
opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo  
alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse  
10 con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos  
monosustituido, o bien

15 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo  
heterocíclico saturado, insaturado o aromático, opcionalmente al menos  
monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional  
como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema de anillos  
mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

20 R<sup>12</sup> representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,  
opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del  
anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos  
monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o  
policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o  
heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía  
un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede  
condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al  
menos monosustituido,  
0

5  $R^{13}$  representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede  
10 condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

15  $R^{14}$  representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos  
20 opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

25  $R^{15}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del  
30 anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía

un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

5 o bien  $R^{15}$  y  $R^{16}$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que puede ser al menos monosustituido y/o contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo,

10  $R^{17}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido;

15  
20  $R^{18}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

25  
30

5  $R^{19}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

10  $R^{20}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo  $NR^{21}R^{22}$ ,

20  $R^{21}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

25  $R^{22}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

30

$R^{23}$  representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede comprender al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o un grupo  $-(C=O)R^{13}$ ,

5

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables, o solvatos correspondientes.

10

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados en que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en H, F, Cl, Br, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_1-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un grupo nitro, ciano, -OR<sup>12</sup>,  $-(C=O)-OR^{13}$ ,  $-O(C=O)R^{13}$ ,  $-SR^{14}$ ,  $-SOR^{14}$ ,  $-SO_2R^{14}$ ,  $-NH-SO_2R^{14}$ ,  $-SO_2NH_2$  y  $-NR^{15}R^{16}$ ,

15

20

25

30

$R^5$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un radical cicloalifático  $C_{3-8}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado,

$R^6, R^7, R^8, R^9$  son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un grupo ciano y un grupo  $COOR^{17}$ ,

A representa un miembro puente  $-CHR^{18}-$  o  $-CHR^{18}-CH_2-$ ,

B representa un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_{3-8}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, un grupo  $COOR^{19}$ , un grupo  $COR^{20}$  o un grupo  $-CH_2OR^{23}$ ,

$R^{10}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

5  $R^{11}$  representa un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_1-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros  
10 opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o bien

15  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado, insaturado o aromático, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,  
20

$R^{12}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_1-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros  
25 opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,  
30



$R^{13}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_1-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

$R^{14}$  representa un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_1-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

$R^{15}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_1-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un

sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

o bien  $R^{15}$  y  $R^{16}$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado, insaturado o aromático, que puede ser al menos monosustituido y/o contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo,

$R^{17}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

$R^{18}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente conteniendo al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

$R^{19}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

$R^{20}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo  $NR^{21}R^{22}$ ,

$R^{21}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

$R^{22}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_3-C_8$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

$R^{23}$  representa hidrógeno, un radical alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede comprender al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o un grupo  $-(C=O)R^{13}$ .

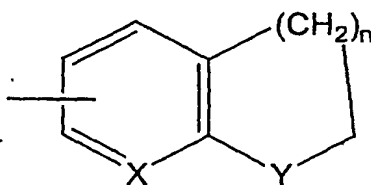
- 5
3. Compuestos según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizadas en que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en H, F, Cl, Br, un radical alifático  $C_{1-3}$  opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático  $C_5$  o  $C_6$  saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquileo  $C_1$  o  $C_2$  opcionalmente al menos monosustituido, un grupo nitro, ciano,  $-OR^{12}$ ,  $-OC(=O)R^{13}$ ,  $-SR^{14}$  y  $-NR^{15}R^{16}$ , preferiblemente seleccionada del grupo consistente en H, F, Cl,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , ciclopentilo, ciclohexilo, nitro, ciano y  $-OR^{12}$ .
- 10
- 15
4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas en que  $R^5$  representa H o un radical alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, preferiblemente H,  $CH_3$  o  $CH_2CH_3$ .
- 20
5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas en que  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, un grupo ciano y un grupo  $COOR^{17}$ , preferentemente seleccionado del grupo consistente en H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  y un grupo ciano, más preferentemente todos representan H.
- 25
6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas en que B representa un radical alquilo  $C_{1-3}$  opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente ramificado, un grupo  $COOR^{19}$ , o un grupo  $CH_2OR^{23}$ , preferentemente un grupo  $COOR^{19}$ , un grupo  $CH_2OR^{23}$  o un radical alquilo  $C_{1-2}$ , más preferentemente un grupo  $COOR^{19}$  o un grupo  $CH_2OR^{23}$ .
- 30

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas en que  $R^{10}$  representa hidrógeno o un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado.

8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizadas en que  $R^{11}$  se selecciona del grupo consistente en un radical fenilo no sustituido, un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido con un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un radical alcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un radical perfluoroalquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, un radical perfluoroalcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, F, Cl, Br, ciclohexilo, fenilo, fenoxi, feniltio, benzoilo, ciano,  $-C(=O)C_{1-2}$ -alquilo,  $-C(=O)OC_{1-2}$ -alquilo, carboxi,  $-CH(OH)(\text{fenilo})$ ,  $-NR^A R^B$  donde  $R^A$ ,  $R^B$  son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado,  $-CH_2-CH_2-OH$  y un radical fenilo no sustituido,

un radical tiazol no sustituido,

un grupo de fórmula general (A):



(A)

en la cual

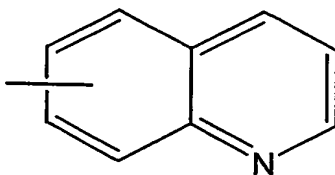
$n$  es 1 o 2,

$X$  representa CH o N,

$Y$  representa  $CH_2$ , O,  $N-R^C$ ,  $CH-OH$  o  $C(=O)$ ,

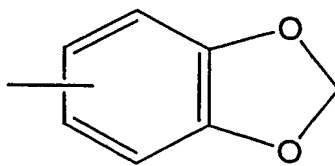
$R^C$  es H o un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado,

un grupo de fórmula (B),



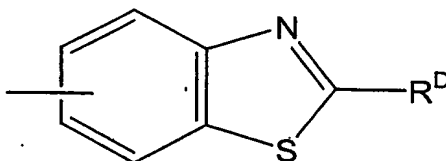
(B)

un grupo de fórmula (C),



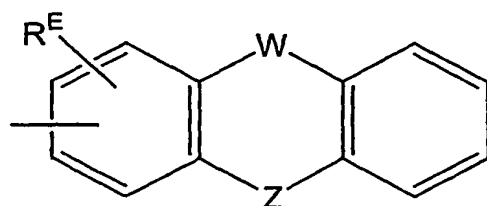
(C)

un grupo de fórmula general (D),



(D)

en la cual  $R^D$  es H o un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado  
y un grupo de fórmula general (E),



(E)

en la cual

$R^E$  representa H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado o un radical alcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado,

W representa un enlace entre los dos anillos aromáticos,  $CH_2$ ,  $CH-OH$  o  $C(=O)$ ,

Z representa  $CH_2$ , O, S,  $CH-OH$ ,  $C(=O)$  o  $N-R^F$  en la cual  $R^F$  representa H o un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado.

9. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas en que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado, que es al menos monosustituido con un radical metilo y/o condensado con un radical fenilo o ciclohexilo no sustituido o al menos monosustituido, siendo dicho radical fenilo o ciclohexilo al menos monosustituido con F y/o  $OCH_3$ .

10. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizadas en que  $R^{12}$  representa H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  o fenilo.

11. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas en que  $R^{13}$  representa H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  o fenilo.

12. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas en que  $R^{14}$  representa H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  o fenilo.

5 13. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas en que  $R^{15}$  y  $R^{16}$  son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente en H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, ciclohexilo y un radical fenilo, preferiblemente seleccionados del grupo consistente en H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  y fenilo.

10 14. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizadas en que  $R^{17}$  representa H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$  o fenilo.

15 15. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizadas en que  $R^{18}$  representa H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, o un radical fenilo, preferiblemente H,  $CH_3$  o fenilo.

20 16. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizadas en que  $R^{19}$  representa H, o un radical alquilo  $C_{1-4}$  ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo  $C_{1-2}$ .

25 17. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizadas en que  $R^{20}$  representa H, un radical alquilo  $C_{1-4}$  ramificado o lineal o un grupo  $NR^{21}R^{22}$ , preferiblemente H, un radical alquilo  $C_{1-2}$  o un grupo  $NR^{21}R^{22}$ .

30 18. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizadas en que  $R^{21}$  representa H o un radical alquilo  $C_{1-4}$  ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo  $C_{1-2}$ .

19. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizadas en que  $R^{22}$  representa H o un radical alquilo  $C_{1-4}$  ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo  $C_{1-2}$ .



20. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizadas en que R<sup>23</sup> representa H o un radical alquilo C<sub>1-4</sub> ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo C<sub>1-2</sub>, más preferente H.

5

21. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 20:

[1] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-il]acetamida;

10

[2] 2-[4-(2-Hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida;

15

[3] 2-[4-(2-Hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida;

[4] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida;

20

[5] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida;

[6] 2-{1-[(9-Oxo-9H-fluoren-3-ilcarbamoyl)-metil]-piperidin-4-ilamino}ácido benzoico metil éster,

25

[7] 2-[4-(2-Hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida, y

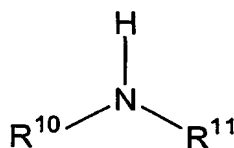
[8] 2-[4-(2-Hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida

30

opcionalmente en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, más preferiblemente aún en forma de una sal de adición ácida fisiológicamente aceptable, más preferiblemente un clorhidrato, o un solvato correspondiente.

5

22. Proceso para la preparación de compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos según las reivindicaciones 1-21, caracterizado en que al menos un compuesto de fórmula general (II),

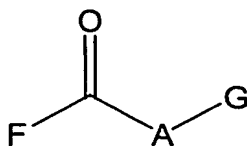


10

(II)

en el cual  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  tienen la significación según la reivindicación 1, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general (III),

15

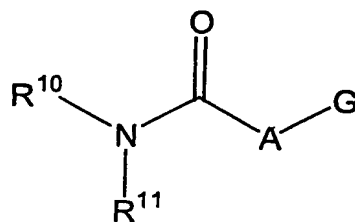


(III)

20

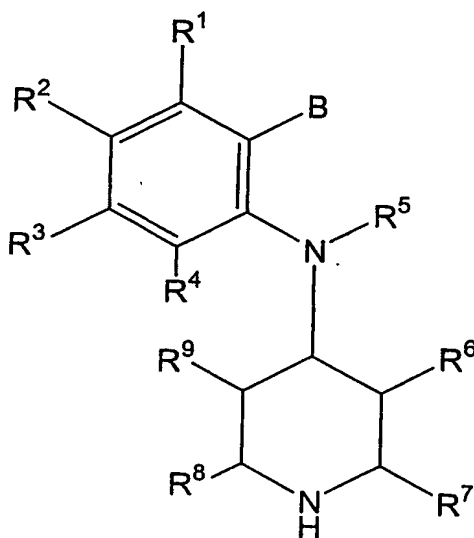
en el cual A tiene la significación según la reivindicación 1, F representa halógeno, hidroxilo o un grupo O-acilo y G representa halógeno, preferiblemente cloro, en un medio de reacción adecuado y preferiblemente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar, haciendo reaccionar el compuesto así obtenido de fórmula general (IV)

25



(IV)

- 5 en el cual A, G, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> tienen la significación indicada anteriormente, se hace reaccionar con al menos un compuesto piperidínico de fórmula general (V) y/o una sal, preferiblemente su clorhidrato

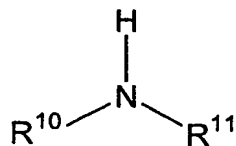


(V)

10

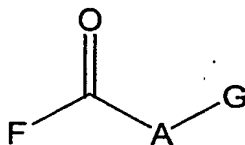
en el cual R<sup>1</sup> a R<sup>9</sup> tienen la significación según la reivindicación 1, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar.

23. Proceso para la preparación de compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de fórmula general (I), en el cual  $R^1$ - $R^{23}$  y A tienen la significación indicada anteriormente y B representa un radical alifático sustituido o un grupo  $-CH_2OR^{23}$ , según la cual al menos un compuesto de fórmula general (II),



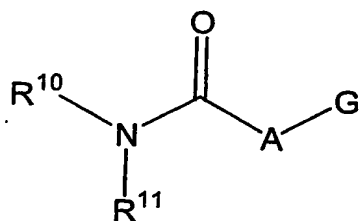
(II)

en el cual  $R^{10}$  y  $R^{11}$  tienen la significación indicada anteriormente, se hace reaccionar con al menos un compuesto de fórmula general (III),



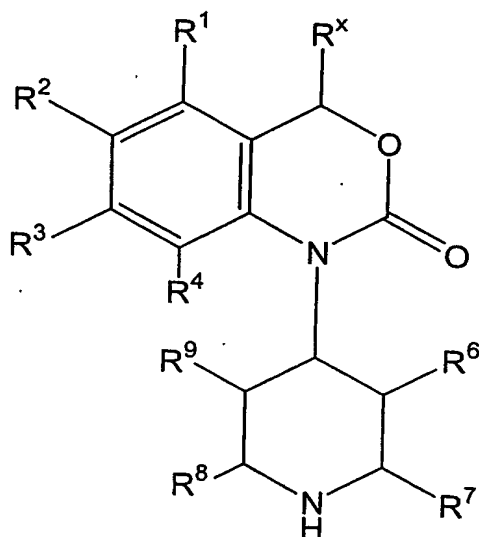
(III)

en el cual A tiene la significación indicada anteriormente, F representa halógeno, hidroxilo o un grupo O-ácido y G representa halógeno, preferiblemente cloro, en un medio de reacción adecuado y preferiblemente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar, haciendo reaccionar el compuesto así obtenido de fórmula general (IV)



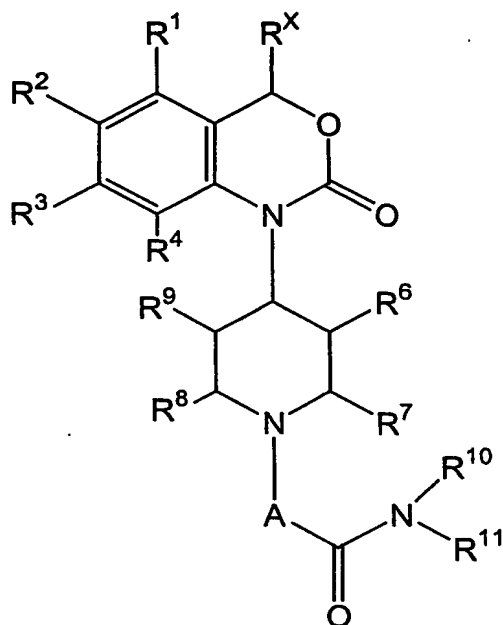
(IV)

5 en el cual A, G, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> tienen la significación indicada anteriormente, con al menos un compuesto piperidínico de fórmula general (V) y/o una sal, preferiblemente su clorhidrato,



(V)

0 en el cual R<sup>1</sup> a R<sup>9</sup> tienen la significación indicada anteriormente y R<sup>x</sup> representa cualquier sustituyente incluyendo hidrógeno, preferiblemente hidrógeno, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia  
5 de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar, para obtener un producto de fórmula general (VI),



(VI)

que se hace reaccionar con una base, preferiblemente en un medio de  
 5 reacción adecuado, más preferiblemente en una mezcla de agua y etanol;  
 para obtener un compuesto de fórmula general (I), en la cual R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup>-R<sup>23</sup> y  
 A tienen la significación indicada anteriormente, R<sup>5</sup> representa H y B  
 representa un radical alifático sustituido o un grupo -CH<sub>2</sub>OR<sup>23</sup>.

24. Proceso para la preparación de una sal fisiológicamente aceptable de los  
 10 compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos según las reivindicaciones 1-21,  
 caracterizado en que al menos un compuesto de fórmula general (I) que  
 tenga al menos un grupo básico se hace reaccionar con al menos un ácido,  
 preferiblemente un ácido orgánico o mineral, preferiblemente en presencia de  
 15 un medio de reacción adecuado.

25. Proceso para la preparación de una sal fisiológicamente aceptable de los  
 compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos según las reivindicaciones 1-21,  
 caracterizado en que al menos un compuesto de fórmula general (I) que  
 20 tenga al menos un grupo ácido se hace reaccionar con al menos una base,  
 preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado.

- 5 26. Medicamento que comprende al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.
- 10 27. Medicamento según la reivindicación 26 para la regulación de los receptores del neuropéptido Y, preferiblemente del receptor del neuropéptido Y5 (NPY5), para la mejora de la cognición, para la regulación del apetito, para la regulación del peso corporal, para la regulación de la ingestión alimenticia, preferiblemente para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos alimentarios, como obesidad, anorexia, caquexia, bulimia o diabetes de tipo II (no insulino dependiente), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico, trastornos del sistema nervioso central, diabetes, artritis, 15 epilepsia, ansiedad, depresión, trastornos cognitivos, preferiblemente trastornos de la memoria, enfermedades cardiovasculares, dolor, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias o enfermedades inmunológicas.
- 20 28. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su 25 racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la regulación de los receptores del neuropéptido Y, preferiblemente del receptor del neuropéptido Y 5 (NPY5).

29. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la regulación del apetito.
30. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la regulación del peso corporal.
31. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos alimentarios, preferiblemente obesidad, anorexia, bulimia, caquexia o diabetes de tipo II.
32. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la



fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico.

- 5 33. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la
- 10 fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.
- 15 34. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la
- 20 fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la ansiedad.
- 25 35. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la depresión.

36. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos cognitivos, preferiblemente trastornos de la memoria.

37. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

38. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del dolor.

39. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la

fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del síndrome hipertensivo.

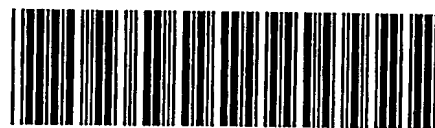
- 5 40. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la
- 10 fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias.
- 15 41. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la
- 20 fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inmunológicas.
- 25 42. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la diabetes.

43. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la epilepsia.

44. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la artritis.

45. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la mejora de la cognición.

PCT/EP2004/008517 <sup>fv</sup>



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**